

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann)

Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie des Morbus Paget und Pseudopaget im Kieferbereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin —

vorgelegt von
Kristin Ladwein
aus Frankenthal

1981
—

Mainz 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann)

Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie des Morbus Paget und Pseudopaget im Kieferbereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Kristin Ladwein
aus Frankenthal

Mainz 1980

Diagnose, Differentialdiagnose und
Therapie des Morbus Paget
und Pseudopaget im Kieferknochen



Dekan : Prof. Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter : Prof. Dr. Dr. Scheunemann
2. Gutachter : Prof. Dr. Dr. Tetsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 4. Februar 1981

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Morbus Paget	1
1.1. Einführung	1
1.2. Zur pathologischen Anatomie	3
1.2.1. Ätiologische und allgemeine Betrachtungen	3
1.3. Krankheitsverlauf	8
1.4. Komplikationen	9
1.5. Zur Diagnostik	13
1.5.1. Zur Symptomatologie	13
1.5.2. Röntgenbefund beim Morbus Paget	18
1.5.3. Histologische Befundbeschreibung	22
1.5.4. Elektronenmikroskopische Betrachtungen	29
1.5.5. Blutbefunde	34
1.5.6. Differentialdiagnose	36
1.6. Zur Therapie	41
1.6.1. Medikamentöse Therapie	41
1.6.2. Chirurgische Therapie eines Morbus Paget im Kiefer - Gesichtsbereich	51
2. Pseudopaget	
2.1. Einführung	53
2.2. Zur pathologischen Anatomie	53
2.2.1. Ätiologische und allgemeine Betrachtungen	54
2.3. Krankheitsverlauf	58
2.4. Komplikationen	60
2.5. Zur Diagnostik	60
2.5.1. Zur Symptomatologie	60
2.5.2. Röntgenbefund beim Pseudopaget	62
2.5.3. Histologische Befundbeschreibung	63
2.5.4. Blutbefunde	66
2.5.5. Differentialdiagnose	67
2.6. Zur Therapie	68
2.6.1. Medikamentöse Therapie	68
2.6.2. Zur chirurgischen Therapie des Morbus Pseudo- paget im Gesichtsbereich	70

3. Fallberichte der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Mainz	72
3.1. Kasuistischer Bericht eines Falles von Morbus Paget	72
3.2. Kasuistischer Bericht eines Falles von Pseudopaget	82
4. Diskussion	90
5. Zusammenfassung	91
6. Literaturverzeichnis	92
7. Lebenslauf	114

1. Morbus Paget

1.1. Einführung

Die Paget'sche Knochenerkrankung auch Osteitis bzw. Osteodystrophia fibrosa deformans genannt ist eine chronische Jahrzehnte dauernde Erkrankung einzelner (monostotisch) oder mehrerer (polyostotisch) Knochen, die makroskopisch mit einer Deformation und histologisch mit einem überstürzten Umbau der betroffenen Skeletteile einhergeht (138). Die Weichteile unterliegen dabei keinen Veränderungen (131;163;220).

Erstmals beschrieben wurde das Syndrom 1876 von einem Londoner Chirurgen, Sir James Paget. In seiner Veröffentlichung "On a Form of Chronic Inflammation of Bones" (154) schildert er vorwiegend Fälle, die er selbst erlebt und verfolgt hat.

Das Alter seiner Patienten bewegte sich zwischen 40 und 60 Jahren, was Sir Paget als mittleres Alter beschreibt (9;11;81;106;154;183;206;210a;212).

Spätere Untersuchungen von Schmorl und Collins (39) ergaben jedoch, daß die Krankheit nur selten zwischen 40 und 55 Jahren und lediglich zu 3-4% unmittelbar nach dem 55. Lebensjahr auftritt. Vielmehr stammen die meisten Beobachtungen aus dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt (104;126;138;228;230;119). Selbstverständlich ist mit dem Beginn der Krankheit auch schon früher zu rechnen. So wurden beispielsweise Fälle bereits im 3. einzelne sogar schon im 2. Lebensjahrzehnt beobachtet. Doch dies sind Ausnahmeerscheinungen (126;138;183;199b).

Ganz aus dem Rahmen dieser allgemeinen Meinung fällt Weißblatt (220) mit der Ansicht, die Krankheit trete zuerst in der Pubertätsperiode, in der Zeit des intensiven Wachstums des Skeletts auf. Es seien dann viele lebendige Elemente vorhanden, und die einen oder anderen Versorgungsstörungen könnten am meisten das Knochengewebe gefährden. Bei den Fällen, wo die Krankheit erst in späteren Jahren auftrete, handele es sich um latent verlaufene Prozesse, die bereits im jugendlichen Alter begonnen aber erst nach einem mehr oder minder langen Zeitraum zum Ausdruck gekommen seien. Noch immer ungelöst ist die Frage, wieviele Paget-Patienten es überhaupt gibt, denn es fallen ja lediglich diejenigen auf, die sich um eine Behandlung ihrer Symptome bemühen. Studien haben

gezeigt, daß viele Menschen in einer latenten subklinischen Form an der Krankheit leiden und ungefähr 2 von 3 Patienten auch zeitlebens in diesem Stadium bleiben (39;104;199b). Wenn die Untersuchungen Schmorls und Collins, die sie an verstorbenen Patienten verschiedener Krankenhäuser angestellt haben - Schmorl alleine führte 4614 Sektionen durch und fand dabei 138 ($\approx 3\%$) Pageterkrankte - für die Allgemeinbevölkerung heute noch als repräsentativ angenommen werden darf, so kommt auf 30 Personen über 40 Jahre ein Paget-Fall (39;104;144). Burkett (34) geht noch einen Schritt weiter, indem er behauptet, "würde man sämtliche Patienten einer Röntgenuntersuchung unterziehen, so würde man zu 33% zumindest leichte Anzeichen eines Morbus Paget entdecken." Auch andere Forscher halten die Osteodystrophia deformans fibrösa für eine recht verbreitete Krankheit, die sich dabei nicht etwa auf ein Volk begrenzt, sondern überall in der Welt gleich häufig auftritt (28;228). 1974 wurde die Anzahl der Menschen in Großbritannien, die symptomatisch an einem Morbus Paget erkrankt sind, auf 37500 errechnet (226e) - eine recht beträchtliche Zahl. Heine (95) fand unter 4170 Autopsien nur 37 ($\approx 0,9\%$) Kranke, und Thoma (210a) bezeichnete den Morbus Paget sogar als eine ausgesprochen seltene Erkrankung - Johns Hopkins Hospital 1:10000; Mayo Clinic 1:16000; Peter Bent Brigham Hospital 1:3000; Erd 1:1500; Carman und Carrick 1:15800 - (104;210a).

Schmorls und Collins (39) Untersuchungen ergaben weiterhin ein leichtes Übergewicht von männlichen Patienten ($\approx 4:3$), ein Ergebnis, dem sich zwar die meisten Wissenschaftler anschließen (39;55;97;104;117;119;138;212;220), dem aber auch von einigen wenigen Autoren widersprochen wird (206;210a;228).

Schmorl und Collins (39) waren auch bestrebt zu erforschen, welche Körperregionen denn nun bevorzugt von der Krankheit heimgesucht werden könnten, und es fiel ihnen auf, daß insbesondere die Knochen befallen waren, die auch noch im Erwachsenenalter rotes Knochenmark enthielten und normalerweise über eine gut ausgeprägte Gefäßversorgung verfügen (39;47;220). So rangiert der Schädel mit 65% zwar auf den ersten Plätzen (13;26;34;39;112;138;181;228) doch ist der isolierte Befall des Gesichtsschädels bzw. der monostotische Morbus Paget speziell der Kiefer eine recht seltene Erscheinung (11;34;62;100;131;156c;212;228). Sind sie allerdings in den Krankheitsprozeß verwickelt, so tauchen dort häufig die Veränderungen viel früher auf als in den übrigen betroffenen Körperregionen (34;106;206;210a). Hierbei erkrankt der Ober-

kiefer insgesamt bis zu 4-6 mal häufiger an Morbus Paget als der Unterkiefer, so daß ein isolierter Befall der Mandibula mitunter bereits als eine absolute Rarität angesehen wird (19;34;39;62;101;106;131;138;148;156c;168;183;206;210;212 -Stafne 203d 6:1; Schmorl 186b 4:1; Leist 127 6:1;). Lediglich Willich (51), Weißblatt (220) und Schmidt (11) schreiben - gemäß ihrer Erfahrung bis zum Jahre 1933 - von einem häufigeren Befall des Unterkiefers.

Wie bereits öfters erwähnt ist der Morbus Paget eine örtliche, den einzelnen oder mehrere Knochen befallende Krankheit (13,49a;104;126;138;142;184a;199b;220;230). Dabei unterscheidet sich der Solitärherd nicht von polyostotischen Herden "und es wäre falsch zu behaupten, er stelle zwangsläufig ein Frühstadium des Morbus Paget dar" (39). Obwohl der Morbus Paget über den ~~gesamten~~ Körper verbreitet sein kann, bleibt er dennoch auf den Einzelknochen lokalisiert und breitet sich nicht über die Gelenke hinweg aus (212;39;228).

Erstmals abgehandelt wurde der monostotische Paget von Newton (149) 1924. Sein Vorkommen wird mit etwa 10% veranschlagt (39;212).

Die total generalisierte Form, also das andere Extrem, wird als noch seltener angesehen (119;138), wenn nicht gar ausgeschlossen (55;230).

1.2. Zur pathologischen Anatomie

1.2.1. Ätiologische und allgemeine Betrachtungen

Bei dem Morbus Paget, oder wie er auch genannt wird, Osteitis deformans, Skleromalacie (multiple~), Osteodystrophia fibrosa localisata, Osteodystrophia deformans, Osteomalacia chronica deformans hypertrophica, Paget's disease (126), hyperostotische Osteodystrophie (117), handelt es sich um einen chronisch verlaufenden, progredienten Prozeß gesteigerter Osteoklastentätigkeit mit darauffolgender metapoetischer unorganisierter Knochenneubildung (13).

Paget nahm seinerseits an, daß es sich um eine "eigenständige" entzündliche Erkrankung des Knochens handelt. Er schrieb in seiner Originalschrift: "Die Art der Strukturveränderungen lassen nur auf eine Entzündung rückschließen, da die Erweichung mit einer Vergrößerung und mit exzessiver Produktion unfertiger Strukturen und vergrößerter Blutversorgung einhergeht (154)".

Doch erst Schmorl (186b), Erdheim (59) und Jaffé (1933 - 1937)(228) erkannten, daß hier ein vollkommen neues Krankheitsbild vorlag, das sich zwar als "unspezifische chronische Entzündung mit herabgesetzten Krankheitszeichen" darstellte (117;126;171;184a), deren Ätiologie jedoch völlig ungeklärt ist (9;13;26;30;39;47;97;101;104;106;119;138; 199b;Recklinghausen,Stillung in 220;230). Demnach existieren heute unzählige Theorien über die Pathogenese des Morbus Paget.

Auch für Haslhofer (93b) war der gleichzeitige Nachweis von Lymphozyten (59), Mast- und Plasmazellen (93b) Beweis genug die Osteodystrophia deformans als ein Entzündungsgeschehen zu interpretieren. Dieser Meinung haben sich bis heute viele Wissenschaftler angeschlossen (35a;47; 101;148;227)

Jedoch gab es auch eine ganze Reihe von Autoren, die diese ätiologische Ansicht nicht teilen wollten (229a), da sie einen entzündlichen Prozeß entweder ganz vermißten oder nur sehr im Hintergrund wahrnehmen konnten. Vielmehr suchten sie das Wesen des Morbus Paget in dystrophischen Veränderungen der Knochensubstanz (Askanasy,Pick in 220). In diesem Zusammenhang entdeckte Stenholm (in 220) et al. (142;156c) bei einer Reihe von Paget-Patienten eine schwere degenerative Sklerose an den Arterien des Knochenmarks und den Arteriae nutritiae, die zweifellos die Blutversorgung, den Stoffwechsel und die Funktion des Gewebes so nachhaltig beeinträchtigen, daß zum Mindesten für diese Fälle die Arteriosklerose mit folgender Dystrophie des Knochengewebes als Krankheitsgrundlage gesehen werden könnte (34;49a;101;126;142;156c;220).

In diesem Zusammenhang wäre natürlich auch die Frage zu diskutieren, ob es sich nicht etwa um die Auswirkung trophischer Nervenstörungen (106;126;142) oder selbständiger Gefäßerkrankungen handeln könnte (126; 156c;229b)? So kann der Morbus Paget auch als primär hyperplastische Erkrankung des arteriellen Gefäßschenkels mit sekundärer Insuffizienz des venösen Abflusses gesehen werden (47). Die entzündlichen Markveränderungen und der atypische Knochenumbau erschienen als Hyperarterialisierungsfolge, wobei die Ursache der arteriellen Hypervaskularisation möglicherweise in der Erhöhung eines lokalen Stimulus, "Vascular stimulating factor", zu sehen wäre (47;137;144;156b,c;229a).

Auch die Möglichkeit spezifischer Infektionen (126), der Reaktion auf chronische, mechanische, bakterielle und chemische Reize (49a;106;119; 142;186b) auf langandauernde traumatische Insulte (97;142;144;163;186b;

22o) oder auf Umweltfaktoren, wie schwere physische Arbeit seit fröhester Jugend oder Beschäftigung bei bedeutenden Temperaturschwankungen (22o) oder gar Folgen einer quantitativ und qualitativ mangelhaften Ernährung (Christeller: Beobachtungen an Tieren ergaben eine solche Ätiologie 37) wurden in Erwägung gezogen.

Die Annahme einer Vitamin A Umsatzstörung bei Hyperthyreose (126), endokrinen (34;97), hormonellen (Mietlig in 156c) oder neurohormonellen Störungen (Lasch, Röper in 156c), Dysfunktion der Glandulae parathyreoidae (Willich, Mandl, Hofheinz in 22o), pluriglandulären Insuffizienz (35a;142), erhöhten STH-Produktion oder auch eines exzessiven Phosphatangebotes (49a;184) würden das Syndrom den innersekretorischen Störungen zuordnen - doch dann wären die entsprechenden Organtherapien erfolgreicher ausgefallen (28;31;22o;229a).

Die normalen oder nicht wesentlich erhöhten Calcium- und Phosphatwerte im Serum sprechen allgemein gegen eine primäre Mineralstoffwechselstörung (138).

Syphilis (34;142), Gonorrhöe (148), Avitaminosen (97), Gicht (142), Arthritis (142), Gelenkrheumatismus (142), Rachitis (Recklinghausen in 142), Osteomalazie (Recklinghausen in 142) und konstitutionelle Faktoren (1o1;1o4;126;Kilmar et al. in 156c) waren zwar alles Momente, denen irgendwann einmal eine gewisse ätiologische Rolle zugeschrieben wurden, doch Beweise gab es dafür nie.

Bliebe noch, an einen neoplastischen Prozeß zu denken (16o;166;199b;229b), etwa auch in dem Sinne, die Knochenresorption als initiale Läsion zu betrachten - "primär idiopathisch lokalisierte Osteoklastose" - und den Morbus Paget als einen überschießenden Versuch, den fortschreitenden Substanz- und Strukturverlust zu reparieren (39;144); doch wie wäre dieses Modell mit dem flächenhaften Skelettbefall in Einklang zu bringen (28)?

M.J.O. Francis und R. Smith (67) meinen durch ihre Versuche den Beweis erbracht zu haben, daß es sich beim Morbus Paget um einen Bindegewebsdefekt handelt. Sie entnahmen Paget- und Nicht-Paget-Patienten etliche Haut- und Knochenproben, setzten diese verschiedenen Denaturierungsprozessen aus (Francis, Macmillan) und verglichen die Gewebsproben anschließend miteinander. Darin, daß die Pagetexzisionen sich allesamt entscheidend von den übrigen abhoben, glaubte man den experimentellen Beweis für

die obige Annahme gefunden zu haben (13;67;122;229a). Smith (199b), Mc Kusik (122) und Francis (67) schließen sogar einen genetisch bedingten Bindegewebsdefekt nicht aus, was die äußerst interessante Frage der Vererbbarkeit des Morbus Paget aufwirft. Sir Paget (154) schrieb zwar in seiner Veröffentlichung über einen Patienten: "In seiner Familie herrschte keine Krankheit vor", doch haben im Laufe der Zeit verschiedene Wissenschaftler eine familiäre Häufung beobachtet (16;49a;99; Wollens et al. in 104;122;126;167d;168;204;227;229b). Die frühesten Mitteilungen darüber wurden von Pick (16) 1883 gemacht. Später berichtete Burket von einer erblichen Tendenz von 30% (34), und Koller, Rosin und Mitar sprechen inzwischen sogar von einem dominanten Erbgang (16;122). Die große Anzahl asymptomatischer Fälle und die Manifestation in der späteren Lebenshälfte erlauben jedoch nach Meinung Zieglers (229b) überhaupt keine exakte Analyse des Erbganges. In recht modernen Veröffentlichungen von 1976 und 1977 wird sowohl von drei Geschwistern, die klinisch und röntgenologisch nahezu in gleicher Form manifeste Knochenveränderungen zeigten (104), als auch von eineiigen Zwillingspaaren mit Morbus Paget (104;196e) berichtet.

Ganz neue Perspektiven eröffneten die einzigartigen elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Rebel und seinen Kollegen 1976 (167e). Sie entdeckten feinste parakristalline Kerneinschlüsse, die teilweise zu Bündeln organisiert waren, sowie Veränderungen, die an untergegangene zerstörte Osteoklasten erinnerten - Bilder, die auffallend virusheimgesuchten Zellen glichen. Somit wird heute auch eine Virusgenese des Morbus Paget diskutiert (14;28;167b,d,e;189c;196e;199b).

Das Wesen des Morbus Paget wird im Grunde genommen von allen Autoren in gleicher Weise charakterisiert:

Es zeichnet sich durch eine fibröse Metaplasie des Knochenmarks aus (11; 13;47;220) und einen Umbau der Knochencortex und -spongiosa (210a) mit gleichzeitigem Zerfall und Proliferation des Knochengewebes (106;117; 123;212). Die ehemals feingiedrigen Bälkchennetze werden dabei durch knorrige, plumpe Trabekel ersetzt (11;49b), die gesteigerte periostale Neubildung verdickt den Knochen, die zunehmende Knochenfüllung der Markräume verdichtet ihn (13).

Früher behaupteten manche Autoren (142;220), der Knochen werde durch Metaplasie von dem fibrösen Knochenmark gebildet, was besagen würde, der Prozeß ginge ausschließlich von dem umgewandelten Knochenmark aus (13;

63;142;220). Doch erläuterten sie diese Annahme nirgends eingehender, und heute führt man die Proliferation auf gesteigerte Osteoblastentätigkeit zurück (123). Reifenstein und Albright (123;169) haben gezeigt, daß der Morbus Paget mit resorptiven Vorgängen beginnt, die offensichtlich nach Erreichen eines gewissen Stadiums unterbrochen werden. Anschließend wird in dem Resorptionseinbruch unter Ausbildung einer Zementlinie, die die Grenze zwischen altem und neuem Knochen markiert, neuer Knochen gebildet, ehe die Abbauphase von Neuem ihren Lauf nimmt (9). Insofern ist es leicht verständlich, daß oft die Osteoblastenaktivitäten, das eigentliche Sekundärgeschehen, das Bild des Morbus Paget bestimmen (9), zumal intraorale Röntgenaufnahmen zeigten, daß auch verschiedene Krankheitsstadien nebeneinander ablaufen können: In einer Region sind dann die frühen Demineralisationsveränderungen - charakterisiert durch den Verlust der Lamina dura um die Wurzeln der betroffenen Zähne und der Eälkchenstruktur - sichtbar, während ein anderes Gebiet bereits wechselnd starke Zementhyperplasien und Calcifikationen der Pulpenkaven seiner Zähne aufweist (212). Letzten Endes resultiert eine völlig "desorganierte" Struktur (13) in einem zwar mächtig vergrößerten (110c;199b), jedoch sehr porösen (11), unreifen und weichen "Patchwork-Knochentyp" (9; 123;206). Dieser ist nicht mehr in der Lage, irgendwelchen Krafteinwirkungen standzuhalten, und deformiert sich deswegen (9). Durch eine im Spätstadium mitunter erfolgende verstärkte Mineralisation werden dann die Knochendeformitäten fixiert, die in der Zwischenzeit u.U. beim polyostotischen Befall sogar zum "Habitus eines anthropoiden Affen" geführt haben können (49a;126). BÜchner hingegen vertritt die Auffassung, daß die pathologischen Verbiegungen jeweils in dem Zeitraum erhöhter Osteoklastentätigkeit passieren und direkt anschließend, in der Anbauphase bereits, fixiert werden (31;206).

Bei der Osteodystrophie der Alveolarfortsätze können die Umbauvorgänge durchaus nur auf ganz umschriebene Bezirke beschränkt sein. Sie finden sich dann in der Umgebung einzeln stehender Prämolaren oder Molaren. In diesem Zusammenhang beschreibt Kirsch (in 183) einen Fall, bei dem die Veränderungen gerade auf einzelne Zähne und deren direkte Umgebung lokalisiert und gegen den übrigen Knochen abgesetzt waren. Der Gewebeumbau, der hier als eine hyperostotisch-sklerotische Form zum Ausdruck kam, ging vom Os auf das Paradentium über und reichte weit in das Zement hinein.

Ein letztes sehr bedeutendes Charakteristikum des Morbus Paget - auf das Paget bereits 1876 hinwies (154) - ist, daß der allgemeine Gesundheitszustand nie beeinträchtigt oder verschlechtert ist (142;212), selbst wenn die Krankheit schon seit mehreren Jahren andauert.

1.3. Krankheitsverlauf

Hiermit ist bereits die Frage angeschnitten, welchen Verlauf die Erkrankung nimmt, wie sie sich - abgesehen von den Knochenveränderungen selbst - äußert, und mit welchem Ausgang beim Morbus Paget zu rechnen ist.

In seiner Originalveröffentlichung schrieb Paget (154): "Sie schreitet langsam fort und macht nur die Beschwerden, die in direktem Zusammenhang mit den Form-, Größen- und Richtungsänderungen der betroffenen Knochen stehen." - eine Feststellung, die von anderen Autoren bestätigt wurde (104;220). Diese Beschwerden bestehen - abgesehen von den Komplikationen, die sich aus der Krankheit ergeben können, hauptsächlich in Schmerzen, die z.B. von Periostdehnungen oder gar Periostzerreißen herrühren, oder auch statisch bedingt sind, indem Deformationen zu Muskel- oder Gelenkbeeinträchtigungen führen (100). Sie werden jedoch in ihrem Ausmaß und ihrer Qualität verschieden beschrieben (9;34;62;106;148;154;163;184a;210a;212;230). So klagten manche Patienten über rheumatische (100;119;138;154;210a) andere über neuralgische (34;106;210a;220) und wieder andere über gichtartige (210a), ziehende (220), schießende (154) oder auch dumpfe Schmerzzustände (34).

Soweit die Kiefer betroffen sind, wird der Patient oft gerade aufgrund dieser Beschwerden zum Zahnarzt geschickt, um einen etwaigen Herd oder eine Infektion zu beheben; doch zeigen dann die Röntgenaufnahmen Veränderungen, die stark auf einen Morbus Paget hinweisen und somit weitere Untersuchungen notwendig machen (34;106;126).

Ob die Schmerzen bereits in frühen Pagetstadien auftreten können, weiß man nicht genau (206). Es existiert z.B. eine Fallbeschreibung, wo ein Patient 12 Monate lang über dumpfe Schmerzen in der linken Molarenregion geklagt hat, ehe eine Röntgenuntersuchung ein frühes Pagetstadium in dieser Region zum Vorschein brachte (206). Da sie jedoch u.U. auch erst nach einer langen symptomlosen Zeit einsetzen (138), wird die Erkrankung

mitunter erst zu einem Zeitpunkt bemerkt, wenn der betroffene Bezirk bereits weitgehende Veränderungen aufweist. Mitunter treten erst 4 - 8 Jahre nach röntgenologischer Feststellung eines Morbus Paget die ersten Schmerzen auf (183). Es sind Fälle beschrieben worden, wo die Patienten ausschließlich aufgrund äußerer Veränderungen ihrer Kiefer, z.B. weil ihre Prothese ständig zu klein wurde, oder die Okklusion nicht mehr stimmte einen Arzt aufgesucht haben (62;100;101;104;206;210a). Doch selbst bei schmerzloser Entwicklung kann die Krankheit dennoch recht störend werden. Die geschwulstartigen Vergrößerungen können beispielsweise Ursache von Okklusionsstörungen bis zur Aufhebung der Kaufähigkeit und der Verlagerung der im Kiefer stehenden Zähne werden und letzten Endes auch zu extremen Entstellungen führen (13).

Nach wie vor ungeklärt scheint auch die Frage: Gibt es wirklich einen Unterschied zwischen der anscheinend lokalisierten und der generalisierten Krankheitsform? Das ist natürlich insbesondere für die Patienten wichtig, bei denen die monostotische Form diagnostiziert wurde, und die nun wissen wollen, ob mit dem Befall weiterer Knochen zu rechnen ist (199b). Hierbei vertreten die meisten Autoren die Auffassung, die Paget-Erkrankung bestehe unter ganz langsamen Fortschreiten bis an das natürliche Lebensende fort (13;33;104;210a,c;212;220;230), oder sie könne auch nach längerer Entwicklung stationär bleiben (13;33;97;107;117;230). In Einzelfällen seien sogar Rückbildungen bis zur klinischen Ausheilung beobachtet worden (13;97;117). Misch (in 220) meint, insbesondere die monostotische Osteodystrophia fibrosa localisata habe diesbezüglich eine gute Prognose, während Haas (86) sogar behauptet, in der überwiegenden Zahl handele es sich um stationäre monostotische Leiden, die keiner internistischen Therapie bedürften. Auf der anderen Seite jedoch gibt es auch Wissenschaftler, die den Befall aller Knochen - also die generalisierte Form - als zwangsläufiges Endstadium des Morbus Paget ansehen, wenn nicht dem Leben durch den übermäßigen Knochenanbau oder andere Komplikationen bereits ein vorzeitiges Ende gesetzt wurde (101).

1.4. Komplikationen

Die Entwicklung eines Knochensarkoms auf dem Boden einer Osteodystrophia fibrosa deformans ist eine allgemein anerkannte Spätkomplikation dieser Krankheit (9;30;31;39;50;55;62;101;104;126;131;138;144;148;156c;181;199b;

206;210a,c;212;220;227;230;). Bereits 1876 hatte Paget selbst in seinem Vortrag darauf hingewiesen, denn seine ersten beiden Patienten waren an einem Sarkom verstorben (154;227). Ob man die Krankheit allerdings schon als Praesarkomatose ansprechen muß oder nicht, ist eine bis heute noch ungelöste Frage (50). Neuner ist im Anschluß an seine Nachforschungen im Rahmen eines Oberkiefersarkoms in Verbindung mit einer Osteodystrophia fibrosa deformans zu dem Ergebnis gekommen, daß man den Morbus Paget schon als solche sehen sollte, wenngleich nur ein geringer Prozentsatz letztendlich diesem Schicksal verfällt (148). Konjetzny et al. (in 220) vertreten ebenfalls diese Meinung. In diesem Sinne diskutieren Tillmann (212), Moore (144), Zollinger (230), Rötzer (172) und Wanke (218), daß der Ursprung dieser Entgleisung des Morbus Paget in den anormalen Knochenumbauprozessen, den umfangreichen Zerstörungen mit anschließend versuchter Gewebereparatur, zu suchen sei (31), was evt. noch durch die Beobachtung gestützt wird, daß zwischen Krankheitsbeginn und der späteren malignen Entartung im Durchschnitt ein Zeitraum von elf Jahren liegt (45; 218). Henschen (96) glaubt sogar, daß es möglich wäre, mit titriertem Gewebeextrakt aus dem Hauptzentrum des Paget-Knochens an einem sarkomdisponierten Tier ein Knochensarkom zu erzeugen, und Gerstel und Janker (72) haben darauf hingewiesen, daß nach ihrer Erfahrung an einem durch primäre Erkrankung in seinem Aufbau stark veränderten Knochen die Fraktur besonders häufig zur Sarkombildung prädisponiert. Auf der anderen Seite erwähnt Wustrow (227) in seiner Arbeit, daß gewisse Mitteilungen über familiäre Häufung von Geschwülsten sowie Kombinationen mit anderen Tumormformen bei den betroffenen Patienten mit Paget-Sarkom registriert wurden. Über die tatsächliche Häufigkeit dieses Geschehens kann man jedoch letztlich nichts Genäues sagen. Die Zahlen variieren zwischen 1 und 80% (Tab. 1), wobei jedoch Neuner (148) eine Erklärung für die allgemein höheren Prozentquoten der USA (50;148) in der besseren Diagnosestellung aufgrund planmäßig durchgeführter Röntgenuntersuchungen sieht. Auch ist festgestellt worden, daß das Risiko bei polytopem weitaus größer ist als bei monostotischem Pagetbefall (50;227).

Da ja noch nicht einmal Einigkeit darüber besteht, in welchem Alter der Morbus Paget selbst bevorzugt auftritt, kann weiterhin genausowenig festgelegt werden, wann nun genau mit der klinischen Manifestation eines Sarkoms zu rechnen ist. In der Literatur werden Alter um und unter 60 Jahren beschrieben (Tab. 2).

Autor	Paget-Sarkom %	Autor	Paget-Sarkom %
Mitar (227)	1%	Willis (227)	5-10%
Gould (81)	1-2%	Eder (55)	10%
Dominok (50)	2,04%	Leibel/Olbrich (126)	10%
Moore (144)	2-5%	Neuner (148)	10%
Heine (95)	5%	Anderson (9)	25%
Zollinger (230)		Sandritter (181)	80%

Tab. 1: Einzelbeobachtungen der Paget-Sarkomhäufigkeit

Autor	Lebensalter
Davie und Cooke (45)	49 Jahre
Breslich (27)	55 Jahre
Doerr-Uehlinger (49b)	60 Jahre
Wanke (218)	60 Jahre

Tab. 2: Manifestationsalter beim Paget-Sarkom

Der Gesichtsschädel und somit auch die Kiefer gehören laut Wustrow (227) nicht zu den Prädisloktionsstellen von Pagetsarkomen, obgleich in der Literatur mehrere Fälle der sarkomatösen Entartung im Rahmen einer pageterkrankten Mandibel bzw. Maxilla mitgeteilt werden (130;148;210c).

Histologisch ähneln die Paget-Sarkome den allgemein bekannten Formen der Knochentumoren. Meist handelt es sich um Osteosarkome, seltener entwickeln sich Chondro- oder Fibro- bzw. Spindelzellsarkome (30;31). Sie werden als außerordentlich bösartig angesehen; Heilungen sind noch niemals mitgeteilt worden (30;50;227).

Eine ebenso recht häufige und daher vergleichbar auffallende Begleitkomplikation stellen nach Aussagen in der Literatur (39;104;112;156b,c;199b;212;220) Spontanfrakturen in den pageterkrankten Knochenarealen dar. Da sie jedoch nicht mit Schmerzen verbunden sind und eine enorm gute Heilungstendenz zeigen, belasten sie den Patienten nicht allzu stark (9;26;39;104;112;126;138;148;156b,c;199b;212;220;228;230). Die Frequenz solcher Frakturen wird auf etwa 20% geschätzt (39;148).

Weitaus unangenehmer hingegen wirken sich neurologische Ausfallerscheinungen aus, eine Folge des intensiven Größenwachstums der Knochen und der damit verbundenen Einengung der Nervkanäle und -foramina bzw. des Gehirns soweit der Schädel befallen ist (62;112;126;138;228). Je nach Lokalisation des Pagetherdes leiden die Patienten unter Schwermüdigkeit (70;104;112;126), Sehstörungen (104;126), epileptischen Krämpfen (104), sonstigen Ausfallerscheinungen (112;126) und Paresen (104;112;164) infolge der Hirnnervenkompressionen (104;112;126), oder sogar an geistigen Beeinträchtigungen (144).

Eine seltene aber dennoch wichtige Komplikation stellt die Entwicklung von sekundären Riesenzellgeschwülsten dar (49b;167e;220). Sie sollen meist im Rahmen eines Morbus Paget der Schädel- bzw. Gesichtsknochen - bis 1956 allein im Oberkiefer dreimal und im Unterkiefer einmal - beobachtet worden sein (148). Auch Rosenberg (175) et al.(75;139;208) berichten in ihren Artikeln von solchen Riesenzelltumoren, die das Krankheitsbild eines Morbus Paget der Kiefer verkompliziert haben sollen. Die Kiefer werden dadurch in noch stärkerem Maß aufgetrieben (49b;55). Im Röntgenbild sind unscharf begrenzte osteolytische Zonen innerhalb der grobsträhnigen Paget-Struktur wahrnehmbar (49b). Der histologische Aufbau ähnelt sehr dem der Riesenzellepulis (49b;55). Zwischen dicht gelagerten längsovalen oder spindeligen Bindegewebszellen finden sich zahlreiche mehrkernige Zellen. Der Unterschied zwischen beiden Erkrankungen

besteht darin, daß die Entwicklung einmal vom Periost, das andere Mal vom Endost ihren Ausgang nimmt (55).

Wichtig ist die scharfe Abgrenzung der Riesenzellgeschwülste gegenüber den osteolytischen, riesenzellreichen osteogenen Sarkomen. Diese zeigen eine größere Pleomorphie ihrer Tumorzellen und vielfach eine herdförmige Ausscheidung von chondroider und osteoider Zwischensubstanz. Im Gegensatz zu den Sarkomen sind im Hinblick auf die Gutartigkeit der sekundären Riesenzellgeschwülste keine umfangreichen Eingriffe von Nöten (49b).

Als letzte u.U. sehr unangenehme Begleiterscheinung des Morbus Paget sind nochmals zu nennen:

Entstellung durch die morphologischen Knochenveränderungen (13;49b;138;), Schmerzen verschiedenster Qualität und Ausmaßes (34;62;100;104;106;126;154;163;183;199b;206;210a;220),

Arthrosen (228),

Artikulationsstörungen (13;62;119;138;156c;210a),

sowie Veränderungen des kardiovaskulären Systems infolge der gesteigerten Gefäß- und Herzbelastung (34;47;199b;212;228;230).

Doch dies sind alles Punkte, die an anderer Stelle bereits einmal im Zusammenhang besprochen wurden.

1.5. Zur Diagnostik

1.5.1 Zur Symptomatologie

Wie bereits in dem vorangegangenen Kapitel erwähnt, werden manche Patienten nicht durch Schmerzen, sondern erst durch allmähliche Veränderung ihres Äußeren auf einen möglichen pathologischen Prozeß aufmerksam. So wundern sich beispielsweise die einen, warum sie ständig größere Hüte tragen müssen (9;30;101;119;126;154), die anderen, warum ihre Prothese niemals paßt, sondern immer zu klein und zu eng ist (42;62;101;210c). Bei eingehenderer Untersuchung wird ein Morbus Paget entdeckt.

Die makroskopischen Deformationen (9;100;131;206;210c;212;229a;230) können vom einen zum anderen Skeletteil jedoch sehr unterschiedlich sein und zusätzlich je nach dem erreichten Krankheitsstadium variieren (30). Im Allgemeinen allerdings wirken die betroffenen Knochen verdickt und plump (181;230), die statisch Belasteten infolge ihrer verminderten Widerstandsfähigkeit (126;229a) zusätzlich mehr oder weniger stark gekrümmt

- u.U. bis zum totalen Haltungsverfall (126;210a,c) - nicht selten auch verlängert (19;63;100;104;119;126;138;154;183;210a,c;212;228).

Interessanterweise haben die Paget-Knochen jedoch trotz der makroskopischen Massenzunahme ein geringes Gewicht. Bei Doerr-Uehlinger (49b) steht zwar zu lesen: "An der Gesamtform der Kiefer wird durch den internen Umbau wenig geändert, so daß die Verbindung zum Zahn nicht maßgeblich beeinflusst ist," doch auch Vergrößerungen der Kiefer sind von verschiedenen Autoren (13;19;62;63;106;210c;) beschrieben worden, die - soweit sie sich auf eine Hälfte beschränken - eine langsam zunehmende, entstellende, asymmetrische Auftreibung des Gesichtes bewirken (13;49b;138). So beschreibt Thoma (210a) einen Patienten, dessen Kiefer von innen nach außen so verdickt war, daß er die Lippen nicht mehr schließen konnte. Auch die Verbindung Alveolarknochen - Zahn soll vom Morbus Paget nicht verschont bleiben. Das Corpus mandibulae erfährt durch den Knochenzuwachs hauptsächlich an den Innenflächen der horizontalen Äste eine Verdickung und Vergrößerung, die das Cavum oris wesentlich einengen, aber auch Verlängerungen, die eine progene Kieferstellung hervorrufen (49b;119;138;183). Es kann insgesamt so vergrößert sein, daß es in der Profilansicht ein Drittel der Schädelhöhe einnimmt (183). Bei ganz massivem Befall, etwa unter Einbeziehung des Kiefergelenkes drohen zusätzlich Funktionsstörungen bis zur Kieferklemme (62).

Das alleinige unproportionierte Größenwachstum eines erkrankten Oberkiefers führt, zusammen mit dem Unterkiefer gesehen zum Bild eines umgekehrten Dreiecks (34) bzw. in der Seitenansicht einer Prognathie (183). Er wirkt dabei ebenfalls plump aufgetrieben (30;31;34;119;) und insbesondere um die Tubera maxillae vergrößert (34). Seine Konturen sind abgerundet (30;31) und durch den Umbau der Processus palatini erscheint das Gaumendach abgeflacht (49b;119;138;183).

Die Processus alveolares können durch die massive Verdickung um das Doppelte verbreitert sein (119;138;183). Die Mukosa, die ja selbst keine Veränderungen erfährt (163), ist dabei dermaßen über die harte Schwellung gespannt, daß sich die darunter liegenden Blutgefäße deutlich abzeichnen (34;210a). Duval und Lehmanns z.B. haben im Oberkieferfrantanzahngebiet eine Alveolarkammbreite von 1 cm, im rückwärtigen Bereich sogar von 2 cm gemessen (in 183). Die Folge kann ein gänzliches Verstreichen des Mundvorhofes sein (183), während die ossalen Deformierungen selbst zu abnormen Bißverhältnissen führen (49b;63;119;138;183;210a). So verlieren die

Zähne durch den vergrößerten Zahnbogen approximal ihren Kontakt (34;183) und werden andererseits durch den ossalen Druck dermaßen nach bukkal gedrängt, daß ihre palatinalen Höcker letzten Endes an den bukkalen Antagonisten vorbeigleiten. Auf diese Art und Weise kommt es zur ein- oder beidseitig angedeuteten oder gar vollständigen Nonokklusion (183): Bei den von Schicketanz (183) beschriebenen Patienten war der Oberkieferkamm soweit nach bukkal vorgewölbt, daß die beiden noch stehenden Praemolaren am restbezahnten Unterkiefer vorbei in die Umschlagfalte hineinbissen. Die unteren Frontzähne hatten ihrerseits Kontakt mit der palatinalen Schleimhaut. Leist (127) beschreibt im Bereich 15-25 eine Distanz von 58 mm, Schicketanz (183) eine von 55mm, und Ellinwood schließlich schildert einen Scherenbiß mit Prognathie, bei dem die untere Front in den Gaumen biß.

Andererseits erlebten Pierre-Marie (in 183) und Axhausen (13), daß durch den ossalen Druck auf die Alveolen einzelne Zähne aus ihren Alveolen herausgedrängt werden können, so daß das Bild eines offenen Bisses entsteht, während Pape (156c) in seinem Krankengut manchmal sogar horizontal atrophisierte Kieferkämme vorfand (131;156c). Aus der damit verbundenen Abflachung der Alveolen resultieren nach Meinung Rebels (168) et al. (34) u.U. Zahnlockerungen wenn nicht gar frühzeitiger Zahnverlust (131;Nonne in 210a).

Es kann allerdings auch das dem Knochengewebe aufs Engste verwandte Element an dem Krankheitsgeschehen bzw. den Knochenumbautörungen teilnehmen: Hyperzementosen (19;35a;49a;101;119;138;156c;168;183;203a;210a,c;212), generalisierte Hyperzementose (156c) aber auch Resorptionen an den Wurzeln (19;168;206;210c) sind die Folge, wobei entstehende Abbaufekte in Kürze durch neugebildeten Paget-Knochen repariert werden. Nachfolgend sind Alveolarknochen und wurzel dermaßen miteinander verbacken, daß eine geplante Zahnextraktion größere Probleme aufwerfen würde; schließlich müßte man die Wurzeln mit einem Spongiosamantel herausholen (21;62;106;156b,c;210c;212), wobei jedoch speziell Thoma noch vor ungewöhnlich starken Blutungen bei dem Eingriff warnt (210c).

Wie bereits in dem Kapitel "Zur pathologischen Anatomie des Morbus Paget" erwähnt, können sich die ganzen soeben beschriebenen Veränderungen auch durchaus nur auf die unmittelbare Umgebung einzelner Zähne beschränken (119;138). In extremen Ausmaß bildet sich auf diese Art und Weise eine Knochenstruktur von polyzystischem Gepräge aus (104;112). Die Zysten

nachahmenden Verdünnungen des Gewebes entstammen dabei umschriebenen Osteoidosen und sind durch tief eindringende oder auch linienartig ausgeprägte Sklerosen begrenzt (104).

Der Morbus Paget der Nasennebenhöhlen, in unmittelbarer Nachbarschaft der Kiefer, hat den Verlust der Pneumatisation zur Folge. In den dadurch teilweise abgeschnürten Buchten können sich anschließend als unangenehme Begleiterscheinung Mukozelen (228) bilden (63;119;183;210a,c;;228).

Fischer (63), Kranz (in 63), Christeller (37) wiesen auf die ausgedehnten Dentitionsstörungen hin, die sich beim jugendlichen Morbus Paget ergeben können. Ihre Untersuchungen beschränkten sich zwar auf Affen, da jedoch das histogenetische Prinzip der Erkrankung immer das Gleiche bleibt und nur ihre äußere Erscheinung bei den einzelnen Tiergattungen Differenzierungen erfährt, kann man annehmen, daß die beobachteten Dentitionsstörungen allgemeine Gültigkeit haben und auch für den Menschen in Betracht kommen. Vorausgesetzt ist natürlich, daß die Krankheit in die Entwicklungsperiode des Gebisses fällt (63).

Fischer beobachtete, daß der Morbus Paget zu einer Verzögerung des Zahndurchbruches, zu einer Störung der zeitlichen Folge im Durchbruch gegenüber der Norm, zu Stellungsanomalien infolge Veränderungen der Kiefer und damit auch der Alveolen, zu einer Störung der normalen Schmelzbildung und infolgedessen zur Entstehung von Hypoplasien führt und fand Bestätigung in den Ergebnissen von Kranz und Christeller (37;63). An den Milchzähnen können insofern keine Hypoplasien erwartet werden, als der Morbus Paget erst ab einem Alter auftritt, in dem die Kronenteile schon fertig verkalkt sind. Man findet sie also überhaupt nur dann, wenn die Krankheit in einen Zeitraum fällt, in dem die Kronen der bleibenden Zähne noch nicht fertig verkalkt sind (63).

Zum makroskopischen Bild des Paget-Knochens selbst:

Seine rauhe Oberfläche (148) weist zarte, osteophytenartige Knochenneubildungen, gröbere, mit feinen Poren (55;119) und trichterförmigen Einsenkungen besetzte Vorbuckelungen oder verschieden große, geglättete Höcker und Wülste auf, die an erstarrte Lava erinnern (93b;138). Tief herausmodellerte Gefäßfurchen auf der Knocheninnenseite beweisen die Weichheit des Paget-Knochens (30;31), der am mazarierten Präparat als graurot (9;142;220), fleckig (49a;142) und bimssteinartig (142;228), im Spätstadium mehr als grob gestreift, faserig (55;117) beschrieben wird (49a;104). Büchner (30) unterscheidet diesbezüglich eine osteoporotische

Form des frühen Paget-Stadiums (30;81), die so weich ist, daß sie sich mit dem Messer schneiden läßt (9;49a;63;100;142;163;210a;220) von der harten, dichten, osteosklerotischen Erscheinung nach längerer Krankheitsdauer (9;30;49a;81;163;210a).

Die Rinde ist stark und unregelmäßig verbreitert, die Markhöhle eng, wenn nicht gar - in schweren Fällen - ganz verschwunden (9;138;142). Eine Abgrenzung der Kompakta gegen die Spongiosa ist nicht mehr möglich (30;31;138;142), im Gegenteil, die gesamte Dicke des Knochens wird von einer gleichartigen, feinporotischen (55;119) Knochenmasse eingenommen (63;138;228), wobei auch die Knochenmasse der Rinde längst nicht mehr ihre übliche kompakte Beschaffenheit hat sondern ebenfalls aufgelockert und porös erscheint (30;106;119;138;142;212;228). Dabei rufen plumpe Knochenbälkchen, überwiegend funktionell in Längsrichtung angeordnet, zusammen mit längsverlaufenden Zwischenräumen (138) bzw. die parallel zur Oberfläche verlaufenden lamellären Schichten der Pachy- und der Periostose (49a;210a) ein Bild hervor, das als Aufblätterung der Rinde charakterisiert wird (49a;126;138;142;230). Durch eine scharfe Demarkationsgrenze (206;228) ist der kranke Knochenbereich gut von dem gesunden zu unterscheiden, was nach Meinung Andersons (9) auf einen radiären Ausbreitungsmodus des Prozesses hinweist. Die Herde zeigen dabei gewöhnlich rundliche, seltener polyzyklische Umrisse, die sich jährlich etwa um 1 cm im Durchmesser ausdehnen (228).

Sehr interessant war die Beobachtung von Klippel und Weil 1908 (in228), daß die Temperatur der erkrankten Knochenpartien um ca. 2-5° C gegenüber korrespondierenden gesunden Körperregionen erhöht sei (47;96;142;148;184a;212;228;), wobei vielleicht noch zu bemerken wäre, daß allgemein die Körpertemperatur der Patienten nicht angestiegen war (142;154;210a). Später stellten Edholm und Mitar (56a,b) fest, daß dies wohl auf den um das 10-fache, laut Demmler (47) sogar 20-fache, erhöhten lokalen Blutfluß in der von Osteodystrophia deformans befallenen Körperregion zurückzuführen ist. Auf diese gesteigerte Durchblutung (106,210c;230) und ihre Folgen hatte vorher bereits Paget (154) in anderem Zusammenhang hingewiesen gehabt: "Die Schädelknochen waren auf's 4-fache ihrer normalen Größe verdickt. Die Schädelaußenfläche war porös und von unzähligen Öffnungen für Blutgefäße perforiert...Alles wies auf eine stark erhöhte Blutmenge in den Gefäßen hin...Sein Herz war zwar vergrößert, doch dünnwandig. Die Trikuspidal- und Pulmonalklappe waren

gesund, während die Mitralklappe kontrahiert und steif erschien." - doch die Ursache hierfür wurde erst später erforscht. Sie soll in einem vermehrten Blutfluß ähnlich einer arteriovenösen Fistel im Pagetknochenbereich (47;228), einem verringerten peripheren Gefäßwiderstand (47;190) und einem erhöhten zentralen Venendruck (47;56a) zu suchen sein, als Folge herdförmiger intraossaler Gefäßhyperplasien (47;178a,b,c). Und zwar ergaben die angiographischen Studien von Demmler (47), daß gleich zu Beginn des Morbus Paget eine quantitativ stark ausgeprägte Vermehrung des arteriellen Gefäßschenkels, insbesondere der arteriellen Kapillaren, bestünde, während die Durchschnittszahl der Marksinusgefäße sowohl in den Früh- als auch in den Spätstadien der Erkrankung der Norm entspräche. Die klinisch nachgewiesene Hyperzirkulation im Paget-Knochenbereich soll dabei also - im Widerspruch zu anderen Autoren (56b;145;181;212) - laut Demmler (47) et al. (178b;207) nicht mit Hilfe arteriovenöser Kurzschlüsse sondern über normale Gefäßbahnen erfolgen. Die Beobachtung von lokalen extraossalen Ödemen bei einem Teil der in der Literatur beschriebenen Patienten (1;56b;171), unterstreicht nach Meinung Demmlers (47) noch die Bedeutung des Blutabflusses und sei so durchaus einleuchtend. Weiterhin konnte er eine überhöhte venöse Sauerstoffsättigung des aus dem erkrankten Gebiet abströmenden Blutes verzeichnen (47;228) und ein von 4-6 l/min auf bis zu 13 l/min erhöhtes Herzminutenvolumen (47;56b; 102;181;190;201;228) als direkte Folgeerscheinung der extremen Pagetvaskularisation, woraus letztendlich u.U. sogar eine kompensatorische Linksherzhypertrophie erwachsen kann (2;8;47;56a;228). Auch Herzklappen- und generalisierte Gefäßverkalkung mit peripheren Durchblutungsstörungen sollen bei fortgeschrittener Paget-Erkrankung in überdurchschnittlicher Häufung auftreten (47). In wieweit sie in ursächlichen Zusammenhang mit der Krankheit gebracht werden können oder als krankheitsfolge aufgefaßt werden müssen, ist noch ungeklärt (47).

1.5.2. Röntgenbefund beim Morbus Paget

All die soeben makroskopisch beschriebenen Veränderungen an den Skelettknochen, den Kiefern, den Alveolarfortsätzen sowie den Zähnen ergeben ein spezielles Substrat in den Röntgenaufnahmen von den erkrankten Regionen:

Sie zeigen die Verbiegungen der Röhrenknochen (126), die Peri- und Pachyostose mit den damit verbundenen Verdickungen und strukturlosen Verdichtungen des Knochengewebes (13;49a;97;126;210a;229a), die Aufblätterung der Knochenrinde (49a;126;230), die sklerotische Atrophie der Spongiosa (126), die verdickte Rinde, die größeren und kleineren Hohlräume zwischen den unregelmäßig dichteren Knochenzügen (100;210a), die Schmelzhypoplasien (63), die Hyperzementosen (210a), die Wurzelresorptionen (19; 206;210a), die Kalzifikationen des Pulpenkavums (40;212) usw..

Die röntgenologischen Befunde beim Morbus Paget sind jedoch bei Weitem nicht einheitlich, sondern der in seiner Musterung ohnehin schon variable Kieferknochen zeigt andere Veränderungen, als man in den gewichttragenden Knochen entdeckt hat (19). So findet man in den im Großen und Ganzen unregelmäßig verteilten Verdickungen des Unterkiefers (156c) mitunter Strukturen von faserigem, strähnigem, wabigem Charakter (156c), neben deutlich osteoporotischen Aufhellungen, manchmal aber auch homogene Verdichtungen (106;131;156c). Seldin (in 210a) beschrieb einen Fall, bei dem die beidseitig vergrößerte Mandibel sogar ein gesprenkeltes Bild bot. Die Maxilla hingegen wird teilweise oder vollständig von einem mässig dichten Knochengewebe mit Honigwabenstruktur ausgefüllt (127;220). Gerade hier ist gut an den abwechselnd strahlenundurchlässigeren und -durchlässigeren Bezirken zu erkennen (106), daß die Knochenaufbauprozesse und Knochenabbauprozesse ohne Weiteres nebeneinander herlaufen können (106;131;212). Obendrein hängen die röntgenologischen Erscheinungen entscheidend von der Entwicklungsphase der Veränderungen ab (62;131).

Man findet fließende Übergänge von der porotischen in die sklerotische Form (62); doch während an stark belasteten Knochen ein längeres Kalklosbleiben des umgebauten Gewebes ausgeschlossen ist (131), und insofern dort sofort strähnige Veränderungen der Kompakta und großmaschige Transparenz vorherrschen (62), sind an weniger beanspruchten Stellen im Frühstadium scharf begrenzte Aufhellungsherde (62;131;228)(Osteoporosis circumscripta-Rushton). Diese sind nach Kasabach und Gutman (84) manchmal schon bis zu zwei Jahrzehnten vor dem Auftreten der Skelettherde (210c; 228) feststellbar. Insofern ist es auch durchaus möglich, daß zwischen dem zufälligen Entdecken röntgenologischer Pagetmerkmale und dem Auftreten der ersten Beschwerden noch Jahre verstreichen (62;210a). Im fortgeschrittenen Stadium hingegen besitzt der Knochen eine verwaschene, aufgelockerte Zeichnung (62;156c) und weist neben Eburnisationsherden (104; 156c) an den Zähnen Hyperzementosen (62;156c;206;211;212) erheblichen

Ausmaßes auf (62). Pape (156c) nannte dieses letzten Endes entstehende Bild "die Trias des Kieferpaget". Die Alveolarinnenkompakta verschwindet dabei teilweise oder ganz, so daß der Desmodontalspalt kaum noch wahrnehmbar ist (62;156b;212).

Ob nun also atrophische, dystrophische oder etwa sklerotische und hyperostotische Strukturen bzw. Aufhellungen oder Verschattungen verschiedener Intensität im Röntgenbild zum Ausdruck kommen, ist letztlich nicht maßgebend, denn sie versinnbildlichen ja nur verschiedene Stadien ein- und desselben Krankheitsgeschehens (183). Sowohl Weiß (131) als auch Pape (156c) haben versucht, im Rahmen ihrer röntgenologischen Untersuchung des Morbus Paget eine Einteilung der ablaufenden Prozesse vorzunehmen:

Hiernach soll zu Krankheitheitsbeginn (1. Stadium) ein Umbau des alten Knochens in osteoides und geflechtartiges, fibröses Gewebe im Vordergrund stehen, wodurch der Bezirk vermehrt strahlendurchlässig und osteoporös erscheint (9;49a;106;131;156c;212), genannt Milchglasstruktur der Kiefer (212).

Anschließend, im 2. Stadium, kommt es zur Einlagerung kalkdichter Fleckschatten innerhalb des Aufhellungsareals, wobei die entstehenden Gebiete erhöhter Dichte zusammen mit den strahlendurchlässigen die charakteristische "Baumwollerscheinung" des Knochens entstehen lassen. (49a;106;150;206;210a;212). Tangential getroffene Außenkonturen des Knochens erscheinen in diesem Stadium höckrig, - was darauf zurückzuführen ist, daß die Randzonen noch nicht in ihrer Gesamtheit verkalkt sind, - während der gesamte Knochen in sich fleckig und unregelmäßig verdichtet wirkt (156c).

Nach einer Weile setzt - im 3. Stadium des Geschehens, laut Weiß (131) erst nach etwa 10 Jahren - die Verdickung des verkalkten Knochens ein. Wiederum im Zentrum beginnend, wird sowohl durch Auflagerung von Bindegewebsknochen als auch durch osteophytäre Wucherungen seitens der Dura und des Periostes, die ebenfalls dem Pagetumbau verfallen (131,210a), das allmähliche Größenwachstum der erkrankten Areale erreicht (131). Daneben findet man zunächst noch solitäre bis konfluierende Verdichtungs-herde, die von porotischem Knochen umgeben sind (156c); doch verschmelzen die Verkalkungsflecken nach und nach nahtlos miteinander, bis der ganze ehemalige Aufhellungsraum von ihnen erfüllt ist, und der Paget-Knochen seine endgültige homogene, feinporige, hyperostotisch-sklerotische Form erhalten hat (9;131;156c).

Weiß (131) et al. (63) diskutieren zusätzlich ein nach mehreren Jahren einsetzendes regressives 4. Stadium. Auflockerungen des verdichteten und verkalkten Knochens zerstören die gewonnene feinporöse Homogenität und lassen das Gewebe nun hyperostotisch, weitmaschig und porotisch erscheinen (131;138).

Auch Doerr (49a) unterscheidet verschiedene, gegeneinander abgrenzbare Entwicklungsperioden des Morbus Paget:

Seine "wabig zystische Form" (112;183) läßt sich in etwa dem Stadium II von Pape und Weiß zuordnen, seine "sklerotische Form" ist vergleichbar mit dem Stadium III, während die dritte "strähnige Form" das Spätstadium der Erkrankung beschreibt.

Über den Wert von Röntgenaufnahmen bezüglich der Diagnostik und der Beurteilung von Paget-Herden herrscht keine Einstimmigkeit. Wie wichtig jedoch auf der anderen Seite eine 100%ige differentialdiagnostische Abklärung ist, wird vielleicht deutlich, wenn man bedenkt, daß der monostotische Kieferpaget röntgenologisch und klinisch häufig unter dem Bild eines knochenbildenden Osteoms erscheint (13,16) und welche katastrophalen Folgen sich aus einer solchen Fehleinschätzung ergäben. Zwar hatte man die Vergrößerung der Kiefer mit anschließender sogenannter Baumwollerscheinung zunächst als Charakteristikum angesehen (34;206), doch findet man sie beispielsweise auch bei der fibrösen Dysplasie der Kiefer (19). Ebenfalls die an den Zähnen beobachteten Hyperzementosen sind nicht einzigartig für den Morbus Paget, da sie oft als ganz normale Reaktion auf ein Geschehen beobachtet werden können (19).

Deshalb vertritt man heute die Meinung, daß die doch recht signifikanten Knochenveränderungen, der Ersatz der feingliedrigen Spongiosa durch eine grobsträhnige Struktur (49a,b;230) unter Betonung der Zug- und Drucklinien, die hyperostotische Sklerose (131) oder die grobfleckigen sklerotischen Herde (131) sowie die wurzelresorptionen (19;206) zwar als röntgendiagnostische Wegweiser gewertet werden sollten, daß jedoch infolge der mannigfachen Formen des Morbus Paget (Periostose, Spongiosklerose, Dys- bzw. Atrophien) die Diagnose durch das Röntgenbild allein nicht zu stellen ist (183). Auch ist zu bedenken, daß die vielen unterschiedlichen Röntgenbilder zwar die verschiedenen Geschehnisse, nicht jedoch die gegenwärtigen Aktivitäten dokumentieren (107;183;210c) und daher nur als bedingt aussagekräftig - beispielsweise zur Festlegung individueller Therapien - eingeschätzt werden sollten (199b).

Schließlich ist noch zu berücksichtigen, daß ein Bild von der jeweiligen Paget-Situation nur durch die Röntgenuntersuchung des gesamten Skeletts zu gewinnen ist, daß es jedoch dabei vorkommen kann, daß in einer frühen Entwicklungsphase befindliche Herde unentdeckt bleiben. Eine solche Röntgendiagnostik verursacht auf diese Art und Weise nicht nur einige Kosten sondern ginge auch mit einer Strahlenbelastung einher, die durchaus ins Gewicht fiele - insbesondere, wenn etwa durch jährliche Kontrollen festgestellt werden soll, welchen Fortschritt die Krankheit nimmt. Auf der anderen Seite ist sie wiederum deshalb von Interesse, weil man weiß, daß die Paget-Krankheit herdförmig auftreten, sich entwickeln und auch wieder zum Stillstand kommen kann (107).

1.5.3. Histologische Befundbeschreibungen

Viele Wissenschaftler vertreten die Meinung, erst unter dem Mikroskop offenbare sich das Wesen einer Krankheit, so auch das des Morbus Paget, und betrachten insofern sein histologisches Erscheinungsbild als äußerst bedeutsames Hilfsmittel zur differentialdiagnostischen Abklärung der Erkrankung.

Das Wesen der Osteodystrophia fibrosa deformans besteht in einem grandiosen Knochenumbau (19;120;156b;228), der nach Ansicht Haslhofers et al. (59;93b) im Markraum mit dem Auftreten eines endostnahen albuminösen (132b) Marködems (47;168;210a) beginnt, und der mit der Ausbildung eines riesenzellreichen, gefäßhaltigen Resorptionsgewebes einhergeht (47;142). Dem sich anschließenden osteoklastischen Abbau (39;62;199b) stellt sich jedoch bald eine osteoblastische Reaktion entgegen, so daß im weiteren Verlauf der Krankheit ein stetiger Auf- und Abbau nebeneinander herlaufen (156b).

Daneben erfolgt eine Umwandlung des Knochenmarkes in Fasermark (9;13;26;30;31;46;47;55;63;81;97;110c;112;119;120;138;142;148;163;168;199b;206;210a;212;228;230) über eine Sklerosierung von Odemark (47;59;142) mit anschließender Geflechtknochenbildung und mosaikartiger Umstrukturierung (47;63;142;220). Es wird also hier, im histologischen Bild, kein einheitliches Erscheinungsbild geben, sondern den Phasen entsprechende Variationen (106;138;183).

Die auffälligsten Veränderungen zeigen die Osteoklasten (14;19;30;31;39; 47;49a;110c;112;120;142;189c;199b;228). Sie sind in der Regel sehr groß und weisen einen hohen Zellkerngehalt auf (112; - 30-60 Kerne in einer Schnittebene 189c). Manche Autoren nehmen an, sie entwickelten sich aus den Wandzellen der Bluträume (142;189c); dies ist allerdings noch ungeklärt, soll jedoch zu einem späteren Zeitpunkt - Elektronenmikroskopie - nochmals besprochen werden. Histomorphometrisch fällt aber nicht nur die enorm gesteigerte Anzahl der Osteoklasten auf, sondern auch neben ihrer eigenen vergrößerten Gesamtresorptionsoberfläche eine erhöhte Kontaktfläche mit den ausgesprochen tiefen und manchmal auch schwalbenschwanzförmig konfigurierten Howship'schen Lakunen (49a;110c;112;120;142;189c). Ihnen gegenüber entdeckt man in den meisten Fällen lebhaften Anbau von Knochensubstanz. Die Knochenapposition wird dabei größtenteils durch aktivierte Osteoblasten (19;47;55;120;142;156b;199b;228) vollzogen, die sich höchstwahrscheinlich aus den spindeligen Zellen des Knochenmarks entwickeln, wo sie allmählich heranwachsen, während ihre Kerne chromaffinärmer und bläschenförmig erscheinen (142). Sie stehen auf der Knochenbälkchenoberfläche in langen Reihen dicht zusammengedrängt (189c) und bilden unter sich breitere und schmälere Säume osteoider Substanz (47; 120;142;156b;189c), die später verkalkt. Im histologischen Bild sieht man in dieser Phase demnach sowohl bereits fertige Knochenanteile als auch fibröses Gewebe, in das Verkalkungsherde eingestreut sind (198). Das osteoide noch nicht verkalkte, geflechtartige Gewebe nennt Weiß (131) "Osteoid-" oder "kalkloses Umbaufeld".

Bei dem fortgesetzten An- und Abbaugeschehen verfällt jedoch auch die auf diese Art und Weise neugebildete Knochensubstanz erneut einer weiteren lakunären Resorption (63;142), während der bis dahin noch verbliebene alte Knochen allmählich ganz verschwindet. Zunächst erscheint dabei das Bild eines grobfaserigen Knochens mit einer ungeordneten Trabekeltextur (39), der an den Kallus der frühen Phase einer Frakturheilung erinnert. Nur Knorpel ist nirgends zu finden (39). Zwischen den unregelmäßig angeordneten Knochenbälkchen findet man reichlich zellhaltiges Bindegewebe (156b), das von zahlreichen ektatischen Blutleitern durchsetzt wird. Diese besitzen lediglich eine einschichtige Endothelbegrenzung und entsprechen somit postkapillären Venolen (189c).

"Die Anzahl der Havers'schen Systeme und Kanäle sind vermindert, die Kanäle selbst erweitert und konfluieren oft, so daß ein Bild vieler kommunizierender Markspalten entsteht. Darin findet sich eine Menge entar-

teten Gewebes neben den Blutgefäßen." - so beschrieb Paget seinerzeit die Erscheinung, die sich ihm bot (154).

Später wird dieses Gewebe durch massive Knochensubstanz aus dicken Trabekeln mit einem eigenartig unzusammenhängenden lamellären Muster ersetzt (19;39). Die Tendenz, die sonst für den Knochen typischen Havers'schen Lamellensysteme zu konstruieren, scheint erloschen (110c;142;144). Stattdessen wirkt das entstandene Gewebe ohne jegliche Gesetzmäßigkeit konstruiert (13;138;199b;228), von polyzyklischen sich gegenseitig regellos kreuzenden Kittlinien durchzogen (228).

Axhausen (13) kann sich das Zustandekommen einer solch eigenartigen Knochensubstanz nur folgendermaßen erklären: Zu Krankheitsbeginn wird noch Knochen des lamellären Typs angebaut. Infolge der gesteigerten Intensität des Knochenumbaus entstehen im Laufe der Zeit innerhalb der Kompakta zahlreiche dicht gedrängte Havers'sche Systeme, die mit vermehrten Kittlinien aneinanderstoßen. Diese zahlreichen Kittlinien fallen auch in der Spongiosa auf. Später vermag jedoch die Knochenanbildung im Knocheninneren nicht immer mit dem überstürzten Abbau Schritt zu halten, die Bindegewebsfüllung mit den lakunär erweiterten Markräumen rückt mehr in den Vordergrund, und die Knochenneubildungen nehmen immer mehr den Typ des geflechtartigen Knochens an. Die ganze Masse des mächtig verdickten Knochens besteht schließlich aus einem dichten Netzwerk solchen ungeordneten Knochens mit einliegendem bindegewebigen Mark (13).

Am Deutlichsten ist der unregelmäßige Knochenumbau wohl durch die Untersuchung der einzelnen Knochenbälkchen zu erfassen. Auch sie zeigen keine geordneten Lamellensysteme mehr (138;142;144;181), sondern sind in einer regellosen Weise von stark blau anfärbbaren, wechselnd breiten Kittlinien durchzogen. Diese unterteilen ein Knochenfeld in zahllose kleinere und größere Fleckchen von ganz unregelmäßiger Gestalt, die wie ein Mosaik zusammengesetzt erscheinen (9;15;26;30;31;39;46;47;55;62;81;97;106;112;119;120;138;148;181;189c;212;228;230). Außen können den Bälkchen, sozusagen als Abschluß oder Einrahmung, größere zusammenhängende Lamellen aufgeschichtet sein (138), wodurch sie kurz und plump strukturiert (39;46;63;189c;230), vergrößert (31) aber auch ganz regellos gestaltet - verzweigt, gezackt, knorrig verdickt oder grob zerklüftet (39;138;189c) - erscheinen (189c). Je nach der Phase ihres Umbaus bestehen sie zu einem mehr oder weniger hohen Prozentsatz aus geflechtartigem und lamellärem Knochen (46;119), ein zusätzlicher Beweis dafür, daß die An- und Abbauvorgänge in unregelmäßigen Schüben wechseln (30;31;55); doch letz-

ten Endes sollen sie gänzlich zu Faserknochen umstrukturiert werden (46; 97;110c;138;142;230).

Die schon mehrfach angesprochene Mosaikstruktur des Knochens wird von vielen Autoren als das bedeutendste histologische Zeichen und etwas Spezifisches für den Morbus Paget angesehen (106;120). Sie ist einmal auf die abrupten Unterbrechungen und Richtungsänderungen der Knochenbildung zum anderen aber auf die unregelmäßigen Aussparungen und Einbrüche durch die enormen Osteoklastenaktivitäten zurückzuführen (9;31;39;46;55;62). Erstmals beschrieben wurde sie 1930 von Schmorl (186b), der jedoch gleichzeitig darauf hinwies, daß sie lediglich den dauernden Wechsel im An- und Abbaugeschehen des Knochens anzeige, keineswegs aber auf die Paget'sche Knochenerkrankung beschränkt sei. So fände man Mosaikstrukturen bei allen möglichen Umbauprozessen dieser Art, allerdings nie in einem derart ausgeprägten Maße wie bei der Osteodystrophia deformans (39).

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang vielleicht noch, daß lediglich wenige Haematoxyline die Zementlinien deutlich zum Vorschein bringen, und daß sich Ehrlich's-Säure-Haematoxylin für diesen Zweck als besonders günstig erwiesen hat (3;39;144). Mit ihrer Hilfe gelingt es, die starke Dominanz der unregelmäßig breiten, kreuz und quer verlaufenden Kittlinien zu unterstreichen, und der von Lang und Haslhofer aufgestellten charakteristischen Trias,

1. Aufbau der Knochenbälkchen aus kleinsten Bausteinen
 2. Fasermarkbildung
 3. starke Betonung der verbindenden Kittlinien,
- noch stärker Ausdruck zu verleihen (93a).

Die lakunäre Resorption und der Pagetumbau des Kieferknochens sind zur alveolären Kortikalis hin ausgerichtet (156b). Dabei dringt das osteoklastisch aktive Bindegewebe mit multizentrischen Stoßkeilen gegen sie vor, durchlöchert sie und gewinnt Anschluß an das Desmodont einzelner Zähne (156b;212;). Während Pape aber nun beobachtete, daß dem pathologisch - hypertrophischen Knochenumbau ein absoluter Widerstand durch die Grenzscheide des Desmodonts im Paget-Kiefer geboten würde, ja, der pathologische Knochen sich sogar zurückbilde, um einer sich entwickelnden Zementhyperplasie auszuweichen (156b), haben etliche Wissenschaftler Resorptionen insbesondere an den Zahrwurzeln aber auch koronal davon beschrieben (193b;203c;206;210a,b). Rushton machte zwar die Einschränkung, in der frühen, vorwiegend osteolytischen Krankheitsphase

stelle der Zahn den resorptiven Prozessen schon ein merkliches Hindernis entgegen. Sollten dennoch Wurzelresorptionen stattfinden, so sei dies auf begleitende mechanische oder toxische Reize zurückzuführen, deren Natur er jedoch nicht näher beschrieb (176b). Heute scheint jedoch kein Zweifel mehr darüber zu bestehen, daß die Zähne als "einfache Kieferanhängsel" durch genau den gleichen Umbaumechanismus geschädigt werden wie die Kiefer selbst (198), zumal eben beobachtet wurde, daß die Resorptionsvorgänge gleichzeitig mit den Hyperzementosen ablaufen, wenn nicht gar ihnen vorausgehen (42;206). So kann u.U. noch an benachbarten Wurzeln eine Resorptionerscheinung wahrgenommen werden, während der dazwischenliegende Zahn schon längst Zementhyperplasien aufweist (206). Thoma (210a) berichtet von einem Zahn, bei dem an einer wurzel-seite eine enorme Resorptionsbucht zu sehen war. An dieser Stelle waren primäres und sekundäres Zement und das Dentin resorbiert und nun durch Knochenbälkchen ersetzt, die von fibrösem, zellreichem Mark umgeben waren. Die Trabekel füllten jedoch nicht nur die Resorptionslakune sondern waren innig mit dem Zement und dem Dentin verflochten. - Der Knochen, der an die Wurzel grenzt, ist also eine typische Paget-Bildung, was in dem folgenden Beispiel noch deutlicher zum Ausdruck kommt: Thoma (210a) beschreibt dort einen Patienten, bei dem die Resorptionen an den beiden Wurzeln eines Molaren derart aggressiv vonstatten gingen, daß man Kanäle im Dentin entdecken konnte, die sich kronenwärts ausbreiteten und inzwischen den Boden des Pulpenkavums erreicht hatten. Der Aufbau erfolgte in neuem Knochen, der sich, mit Eosin präpariert, sehr deutlich von dem mit Haematoxylin anfärbbaren Zahn abhob (210a). An dem koronalen Ende waren Osteoklasten zu sehen, der Beweis für einen weitergehenden aktiven Resorptionsvorgang, während an den Kanalwänden abgelagertes Osteoid entdeckt werden konnte. Der Knochen, der die dentalen Strukturen letzten Endes ersetzte, zeigte all die Charakteristika des Paget-Knochens: Die plumpen Knochenbälkchen mit ihren krummen Kittlinien, die zelluläres Mark mit aktiven Osteoblasten und -klasten umhüllten. Der Zahn reagiert auf diese aggressive Osteoklastentätigkeit von außen mit Sekundärdentinablagerung im Inneren seiner Pulpenhörner, was bis zum totalen Verschluß und restlosen Ersatz der Pulpa durch kalzifiziertes Material führen kann (40; 206;210a;212).

Die Beobachtung von Zementhyperplasien beim Morbus Paget ist im Gegensatz zu den Zementresorptionen von jeher eine ganz unumstrittene Begleiterscheinung (40;156b;198;206;212). Daß es sich dabei um rein funktionel-

le Hyperplasien zur festeren Verankerung des Zahnes im nun biologisch minderwertigen, spongiösen Knochen handelt, möchte auch Pape (156b) heute nicht mehr behaupten, obwohl er es an anderer Stelle bereits einmal erwogen hatte (156a), (In der Literatur existiert dafür nämlich ein Beispiel, das sehr für diese Überlegung spricht: Bodingbauer (23) beobachtete Zementhyperplasien bei einem jungen Hund, dessen Kiefer fast nur aus Bindegewebe bestand. Weiterhin hatte Pape selbst Hyperplasien des Zementes bei anderen osteoporotischen Zuständen der Kiefer festgestellt) ... sondern auch hier wird heute ein dem allgemeinen Knochengeschehen vergleichbarer Prozeß angenommen (40;198). In den hyperplastischen Zement strahlen Gefäße ein, denen ernährnde Funktion zugesprochen wird (156b).

"Bei der Extraktion haftet der Spongiosamanteleng der Wurzel an." - eine Erscheinung, die an anderer Stelle bereits erwähnt wurde (21;106;156b,c; 210c;212). Diese Tatsache ist jedoch nicht nur mit der gewaltigen Zementhyperplasie zu erklären, die selbstverständlich ein mechanisches Hindernis darstellt, sondern auch mit der besonders festen fibrösen Verankerung des verdrängten Desmodonts mit dem Bindegewebe des spongiösen Knochens. Zwar bestand früher die Meinung, die Haltebänder des Zahnes gingen zugrunde, sobald sie ihre funktionelle Bedeutung durch Verlust ihres Ansatzes, d.h. durch Schwund des Alveolarknochens, verlören. Jedoch findet man beim Morbus Paget an vielen Stellen, wo die alveoläre Kortikalis durchsiebt ist, die parodontalen Faserzüge nicht zerstört. Im Gegenteil, sie strahlen durch die Lücken in das ossale Bindegewebe und finden dort Anschluß (156b). Häupl und Franke (68) glaubten überdies noch an eine Faserneubildung durch undifferenzierte, mesenchymale Zellen. Pape schließt sich in seinem Artikel (156b) dieser Meinung an, denn eine einfache Verlängerung der Fibrillen wäre ja allein schon durch die relativ große Lateralverschiebung des Desmodontes durch die Zementhyperplasien kaum denkbar. Außerdem hat Pape auf den Schliffen von Paget-Zähnen in allen Zementanteilen immer wieder Anschnitte der eingebetteten Sharpey'schen Fasern finden können (156b). Auch stellte er (156b) fest, daß es beim Paget-Zahn allem Anschein nach zu einer funktionellen Erweiterung der parodontalen Gefäße kommt. Ob auch eine absolute Vermehrung eintritt, konnte er selbst nicht mit Sicherheit angeben, doch war die erhöhte Vaskularisation (9;31;39;49a;110c;210a) Thema der Untersuchung anderer Wissenschaftler, die Ähnliches vermuteten.

Nach Rutishauser und Veyrath (178a) soll der fibrösen Markumwandlung eine venöse und arterielle Hyperplasie der Gefäße vorausgehen. Diese Autoren untersuchten histologisch einen Paget-Herd vom Rand bis zur Mitte und gelangten dabei zu folgender Vier-Stadien-Einteilung:

Das Stadium I, genannt Prae-Paget, äußert sich auf eine bandartige Zone beschränkt in den Randbezirken der Knochenläsion. Als allererster Vorbote der Knochenerkrankung ist dort eine elektive Erweiterung der Venensinus (178a,b;228), die Eröffnung kollabierter Sinus (Donau'sche Schlummerkapillaren)(178a,b;;228), sowie eine spindelige Epithelzellproliferation (178a,b) zu bemerken. Die Arterien bleiben dagegen englumig (178a,c;228).

In dem Gebiet der schlagartig einsetzenden Knochenveränderungen, dem Stadium II, beginnen die Arteriolen in stärkerem Ausmaß als die Marksinus zu sprossen und zu wuchern, die Venektasie nimmt zu, während das Mark zell- und ödemreich wird (178a,b).

Im Stadium III, dem Vollstadium des Morbus Paget, sind alle Knochenbälkchen mosaikartig umgebaut; der Knochenumbau ist aktiv (178a,b).

Das Stadium IV ist daran erkenntlich, daß die Gefäßversorgung wieder fast normal ist, und der Knochenumbau vollständig sistiert. Es kommt gewissermaßen zur Stabilisierung der Umbauvorgänge (178a,b;228). Die Markräume, die früher mit dem vaskularisierten, zellulären, fibrösen Gewebe ausgefüllt waren, werden wieder von blutbildendem Mark oder Fettzellen besiedelt (39;206;228). Dennoch, das bizzare Muster der Fasern und das Zementlinienmosaik bleiben, so daß die Läsion weiterhin erkennbar bleibt (178a,b).

Später untersuchte Demmler (47) das quantitative und qualitative Verhalten intramedullärer Gefäße im Paget-Knochen. Er bestätigte, daß in den noch markreichen Paget-Frühstadien die ersten qualitativ faßbaren Gefäßveränderungen im Bereich der den spongiösen Knochen versorgenden Bälkchensinus zu finden sind und zwar mit Gefäßektasie aber auch mit einer Wandsklerose und einem perisinuösem, albuminösem Ödem. Dabei ist ein pagetoider Knochenumbau eben erkennbar. Mit zunehmender Markatrophie und Knochendichte dehnen sich die zunächst endost-bezogenen Veränderungen über das gesamte Mark hin aus; degenerative Veränderungen der arteriellen Gefäße finden sich in ihrem Gefolge (47;142). Quantitativ besteht von Anfang an eine stark ausgeprägte Vermehrung des gesamten arteriellen Gefäßschenkels, dabei insbesondere der arteriellen Kapillaren. Diese ist in den markreichen Frühstadien weniger deutlich ausgebildet als in

den markärmeren Vollstadien (47). Als morphologische Besonderheit weisen die Arterien eine ausgeprägte, in den markatrophischen Fällen besonders eindrucksvolle Muskelzellhyperplasie auf, die als funktionelle Anpassung an den erhöhten Druck im arteriellen System und als Analogon der Arbeitshypertrophie des Herzens (202) aufgefaßt werden kann (47). Der Perizytenreichtum arterieller Kapillaren läßt die gleiche Ursache vermuten (47), doch möglicherweise handelt es sich auch um das Vollstadium einer Transformation von Adventitiazellen in Muskelzellen (38), oder gar um die Bildung von Vorläuferzellen der vielkernigen Riesenosteoklasten (189c). Der gehäufte Nachweis von amitotischen Kapillarendothelzellteilungen deutet auf eine gesteigerte Kapillarsprossung hin (47).

Die Durchschnittszahl der Marksinusgefäße entspricht sowohl in den Früh- als auch in den Spätstadien der Erkrankung - im Widerspruch zu den Beobachtungen von Rutishauser und Veyrath (178a) - der Norm. Kurzschlüsse im Sinne arteriovenöser Shunts verneint Demmler (47) im Gegensatz zu anderen Autoren (145;181) ebenfalls.

In Anbetracht der enorm gesteigerten Durchblutung des Pagetknochens wird verständlich, daß das Marksinussystem, das sich als abführende Blutleitungsbahn zwar erweitert aber im Gegensatz zum arteriellen Gefäßschenkel nicht an der Gefäßvermehrung beteiligt, zu einem Engpaß im Blutdurchstrom werden kann. Möglicherweise werden auf diese Art und Weise die weiteren Veränderungen sowohl an den Gefäßen als auch im Knochen provoziert (47).

1.5.4. Elektronenmikroskopische Beobachtungen

In der Pathogenese des gesteigerten Knochenumbaus beim Morbus Paget wird der Knochenresorption durch mehrkernige Osteoklasten eine entscheidende Rolle zuerkannt (189c). Charakterisiert durch ihre Größenzunahme, ihre erhöhte Einzelaktivität und ihre gesteigerte Zellkernzahl im Vergleich zu den normalen Osteoklasten des menschlichen Knochengewebes stellen sie zweifellos bei der Osteodystrophia defomans etwas Besonderes dar (14; 189e). Der Zellaufbau zeigt eine polare Anordnung ihrer Bestandteile: Die Resorptionszone nimmt dabei nur einen Teil der basalen, an den Knochen grenzenden Zellfläche ein. Darüber liegt eine Vesikelzone, während die Zellkerne, umgeben von perinukleären Golgi-Feldern, in dem von der Resorptionszone abgewandten Teil der Zelle angeordnet sind. Die übrigen

Organellensysteme, wie Mitochondrien und das raue endoplasmatische Retikulum, sind diffus im restlichen Zytoplasma verteilt, allerdings unter Aussparung der Resorptions- und Vesikelzone (189c).

Häufig finden sich in einzelnen Zellkernen der Paget-Osteoklasten Einschlusskörper, die weder bei skelettgesunden Patienten (141;189c) noch bei metabolischen Knochenerkrankungen, wie Hyperparathyreodismus, Osteomalazie, Rachitis oder fibröser Dysplasie (141;167c,d), aber auch nicht in den Osteoblasten oder Osteozyten vorkommen (2;167e;189c;196e). In 23 von 23 Fällen in Frankreich und in 18 von 18 Fällen in den USA konnten diese Inklusionen im Rahmen zweier völlig unabhängig voneinander durchgeführter elektronenmikroskopischer Untersuchungsprogramme über die Knochenzellen von Paget-Patienten nachgewiesen werden (196e). Es sind parallel zu Bündeln zusammengepackte Formationen mikrotubulärer Strukturen (167e;189c;196e), die in verschiedenen Richtungen angeordnet sind und dabei ein geflechtartiges Bild entstehen lassen. Man findet sie zwar nicht in jedem Zellkern aber in fast allen Osteoklasten des Paget-Knochens (167e;189c). Zumeist konzentrieren sie sich auf eine Kernregion (189c), etwa 15% des gesamten Nukleus (196e), wobei wiederum nicht jede Struktur für sich isoliert vorliegt sondern mit seinen Nachbarn in Verbindung steht (167e;189c).

Weniger häufig werden daneben außerdem noch rundliche, in parakristalliner Form vorliegende Inklusionen (14;167e;189c;196e) entdeckt, die von einem schmalen chromatinfreien Hof umgeben werden (14;189c) und insgesamt nur noch mehr 5% des Kerngebietes beanspruchen (196e).

Auch die Struktur der mikrotubulären Einschlüsse selbst wurde von manchen Autoren bereits eingehender beschrieben (136;167a,b,c,e;189c;196e), wobei Übereinstimmung herrscht, was das morphologische Erscheinungsbild und die geometrische Anordnung der Mikrozyylinder betrifft. Während Malkani et al. (14;136;167e;196e) allerdings einen Einzeldurchmesser von 150 Å angeben, liegt der von Schulz et al. (189c) gemessene mit 100 Å um $\frac{1}{3}$ niedriger (evt. unterschiedliche Präparationsmethoden).

Ihre Länge ist nicht sicher bestimmbar, da sie in Abhängigkeit von der Schnittebene variiert (167e;189c;196e). Bei annähernd parallelem Anschnitt jedoch ist eine kontinuierliche Länge bis zu 0,5 µm meßbar (189c). Außerdem kommt in diesem Moment eine etwa 5 nm breite Hell-Dunkel-Periodizität zum Ausdruck, die Schulz (189c) und Rebel (167e) in dem Aufbau jedes individuellen Mikrotubulus aus zwei parallelen helikoidalen

(167e) Membranen begründet sehen, zwischen denen die Matrix aufgehellert erscheint. Wählt man hingegen eine transversale Schnittführung, so werden etwa 5 nm breite, transparente Kerngebiete beobachtet (167e;196e).

Interessanterweise konnte auch ein scheinbares Auswandern der Einschlüsse durch Lücken der Kernmembranen hindurch in das benachbarte Osteoklastenzytoplasma verfolgt werden (167e;196e). Singer (196e) deutet diesen Vorgang als erste Anzeichen eines baldigen Kernunterganges. Außer den intakten Osteoklasten treten nämlich auch solche mit degenerativen Kern- und Zytoplasmaveränderungen auf. Sie zeigen zunächst eine zunehmende Anzahl von Autophagenvakuolen und gehen nach einer noch nicht bekannten Zeitspanne zugrunde (189c). Für die Auflösung der Osteoklasten in Einzelzellen und eine Transformation in Osteoblasten ergeben sich keine morphologischen Hinweise.

Nach den elektronenmikroskopischen Beobachtungen kann weiterhin angenommen werden, daß die Paget-Osteoklasten unterschiedliche Aktivitätsphasen haben (189c). Es wechseln Resorptions- mit Migrationsphasen. Entsprechend finden sich Osteoklasten, die aus ihren Resorptionslakunen ausgewandert sind und über die angrenzende Knochenoberfläche gleiten, ohne daß dabei Resorptionszeichen, wie ein basaler Bürstensaum oder eine Vesikelzone, erkennbar sind (189b,c). Andererseits sind aber auch osteoklastisch aktive Zellen wahrnehmbar, wobei ultrastrukturell zwei Resorptionsmechanismen unterschieden werden können. Die im gesunden Knochen häufiger zu beobachtende ist die lakunäre Resorption, bei der im Bereich des Bürstensaums der Osteoklasten eine mit fortschreitender Tätigkeit tiefer werdende Einbuchtung im mineralisierten Knochengewebe entsteht. Die mikrovillären Zytoplasmafortsätze, die den Bürstensaum bilden, finden sich senkrecht zur Knochenoberfläche angeordnet. An sie grenzt, wie bereits eingangs beschrieben, eine Vesikelzone aus Phagolysosomen. Sie entsteht einerseits durch die Bewegung primärer Lysosomen von den Golgi-Feldern in Richtung auf den Bürstensaum zur Ausschleusung und Abgabe von Enzymen (saure Phosphatase)(215), andererseits durch den Vorgang der Phagozytose mit Ausbildung von Phagosomen, die an den Einbuchtungen des Bürstensaums in die Zelle eintreten (25;133).

Die zweite Form der osteoklastären Aktivität ist eine dissezierende Resorption. Die Osteoklasten bilden dabei Zellausläufer, die vorspringende Kanten der Knochenoberfläche umschlingen, unterminieren und schließlich abtrennen. Die Fragmente des noch mineralisierten Knochens werden in

Pseudovakuolen von der Zelle umschlossen und resorbiert. Dabei weist die Membran der Vakuole wiederum fingerförmige Ausstülpungen auf, die dem Bürstensaum an der Basis der Osteoklasten gleichen, und entsprechend findet sich auch im Zytoplasma der Zelle eine Anreicherung phagolysosomaler Vesikel in der Umgebung dieser Vakuolen. Bei den Paget-Osteoklasten ist diese Form der dissezierenden Resorption besonders häufig zu beobachten. Sie spricht für eine gesteigerte Zellmotilität und einen raschen Wechsel von Migrations- und Resorptionsphase, und erklärt dadurch auch die hohe Resorptionsleistung dieser Zellen. Bei der umfassenden Zerstörung des Knochens werden auch Osteozytenlakunen erreicht. Die Osteozyten zeigen dabei degenerative Veränderungen mit Vakuolisierung des Zytoplasmas und beginnender Zellkernpyknose durch Heterochromatinkondensation. Im weiteren Verlauf folgt jedoch nicht eine Fusion sondern eine Phagozytose der Zelle durch den Osteoklasten. Sie liegt dann in einer großen Vakuole und ist dem weiteren Digestionsprozeß unterworfen (189c).

Aus Gewebekulturen ist bekannt, daß die großen Osteoklasten, wie sie beim Morbus Paget beobachtet werden, eine besonders hohe Zellmotilität aufweisen (74). Die Ursache für die starke Zunahme der Kernzahl in den Osteoklasten ist bisher nicht bekannt. Jedenfalls sind Kernteilungsfiguren, wie Mitosen und Amitosen, in den Osteoklasten nicht nachweisbar, die ja eine gute Erklärung für das Phänomen darstellen könnten. Dagegen konnten Schulz et al. elektronenmikroskopisch Membrankontakte zwischen einkernigen Zellformen und den Osteoklasten entdecken, die auf Zellfusionsvorgänge schließen lassen, wie sie auch bei der Entstehung anderer Riesenzellformen beobachtet werden (189a). Durch Interdigitationen von Zytoplasmafortsätzen bildet sich zunächst ein labyrinthisches Geflecht von Pseudopodien zwischen beiden Zellen, ehe sie unter zunehmender Auflösung der trennenden Zellmembranen langsam miteinander verschmelzen. Die Ultrastruktur der dabei beteiligten Vorläuferzellen ähnelt, der Organellenausstattung nach zu urteilen, den Perizyten der Kapillaren, ohne daß bisher allerdings eine eindeutige Zuordnung auf morphologischer Basis möglich ist. Auf die auffällige Vermehrung perizytärer Zellformen beim Morbus Paget, und diese Beobachtung würde ja die obige Theorie der Zellkernvermehrung stützen, hatte ja, wie schon im Kapitel "Symptome" erwähnt, Demmler (47) in seiner Untersuchung über die Vaskularisation des Paget-Knochens hingewiesen.

Die Bedeutung der mikrotubulären Einschlüsse in den Osteoklasten beim Morbus Paget ist noch unklar. Als Aggregationsform von Zellkernproteinen können sie Ausdruck eines besonderen Funktionszustandes der Osteoklasten sein (167a). Da entsprechende Veränderungen in Osteoklasten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bisher nicht beobachtet werden konnten (167d), ist die Annahme einer exogenen Entstehung dieser Einschlüsse wahrscheinlicher. Dabei kommt vor allem eine Virusinfektion der Osteoklasten in Betracht (14;136;167b,d;196e). Diese Deutung stützt sich auf die Beobachtung gleicher mikrotubulärer und parakristalliner nukleärer Einschlußkörper bei einer Reihe von Virusinfektionen, wie Kuru (196e), Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (196e), progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (196e), Herpes- oder Adenovirenkrankungen (73) und subakuter sklerosierender Panenzephalitis (SSPE) (165a,b;196e), einer Krankheit, die durch einen maserähnlichen Virus hervorgerufen wird (14; 152), und bei der im Vergleich zum Morbus Paget ebenfalls eine lange symptomlose Krankheitsentwicklung, das Fehlen von Entzündungszellen, der lokalisierte Befall, das Vorhandensein von Riesenzellen und der afebrile Verlauf auffallen (196e). Die Hypothese, es könne sich beim Morbus Paget eventuell um einen der Gruppe der Masernviren zugehörigen oder mit diesen kreuzreagierenden Erreger handeln, wurde kürzlich durch entsprechende immunzytologische Untersuchungen gestützt. Mit Immunfluoreszenzmethoden ließen sich an mit Masern-Antiviren vom Kaninchen, Hund und Menschen behandelten Knochenschnitten eine unregelmäßige, rundliche bis ovaläre Anreicherung der Antikörper im Zytoplasma und Zellkern der Osteoklasten nicht jedoch der anderen Knochenzellen nachweisen. Diese Reaktion blieb aus, wenn das Serum vorher an mit Masernvirus infizierten Zellkulturen absorbiert wurde. Ebenfalls negative Resultate waren an nicht-Paget-erkrankten Osteoklasten festzustellen.— Jedoch auch bei diesen erwähnten Krankheiten ist bisher unklar, ob die neben den Viruspartikeln vorkommenden parakristallinen Strukturen als Proteine der Wirt-Zelle oder der Viren anzusehen sind (73).

Sollte es sich herausstellen, daß die Osteoklasteneinschlüsse beim Morbus Paget tatsächlich im Sinne einer Virusinfektion interpretiert werden können, so würde sich daraus gleichzeitig ein Hinweis auf die Zyto-genese der Riesenoosteoklasten ergeben. Aus der Untersuchung virusinfizierter Zellen ist bekannt, daß bestimmte Stämme einen zytopathogenen Effekt auf die Zellen ausüben können, der diese zur Bildung von Riesenzellen über einen Prozeß der Zellfusion veranlaßt (61). Die Annahme

liegt daher nahe, daß auch beim Morbus Paget eine erhöhte Fusionstendenz von Vorläuferzellen der Osteoklasten durch eine mögliche Virusinfektion induziert sein könnte. Diese Vorstellung ist zwar noch hypothetisch, doch insbesondere insofern von Interesse, als ebenfalls in den Riesenzelltumoren, einer Spätkomplikationserscheinung des Morbus Paget, die gleichen Kerneinschlüsse entdeckt wurden (221).

Zukünftige Untersuchungen an den parakristallinen Einschlusskörpern in Paget-Osteoklasten müssen also zeigen, ob die ursprüngliche Auffassung Paget's von der entzündlichen Ätiologie dieser Erkrankung durch den Nachweis von Virusproteinen erneut gestützt werden kann. Kürzlich gelang es Singer (196f), Kulturen von Paget-Knochenzellen 8 Wochen am Leben zu erhalten. In einer dieser Kulturen wurden typische Kerneinschlüsse gefunden, und man hofft nun, daß weitere ähnliche Methoden Klarheit darüber verschaffen mögen, ob die Paget-Läsionen tatsächlich auf einen viralen Erreger zurückzuführen sind oder nicht. Wenn ja, so bleibt noch immer die gleichzeitige Stimulation des Knochenanbaus im Paget-Knochen eine ungelöste Frage in der Pathogenese dieser Skeletterkrankung (189c).

1.5.5. Blutbefunde

Die histologischen Merkmale erklären auch die biochemischen Befunde. Während sich die gesteigerte Osteoblastentätigkeit in einer Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase, ihrem typischen Enzym (146a), widerspiegelt (33;34;62;104;123;138;183;199b;206;210c;212;217;228;229a;230), stellt die Steigerung der totalen Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin, d.h., die Ausscheidung freien Hydroxyprolins und von solchem, das in Peptiden enthalten ist (116), einen in etwa dem Knochenabbau und damit verbundenen Kollagenumbau äquivalenten Maßstab dar (123;166;197). Dabei sprechen normale biologische Ausgangswerte bei ansonsten gesichertem Morbus Paget entweder für eine geringe Aktivität der Krankheit oder für einen anatomisch sehr beschränkten Befall (33).

Vielleicht sollten dazu noch folgende Erläuterungen gegeben werden: Kollagen stellt den größten Anteil extrazellulärer Proteine im menschlichen Organismus, und mehr als die Hälfte davon ist Knochenmatrix. Es besteht aus Fasern, die ihrerseits wiederum aus Kollagenmolekülen aufgebaut sind. Jedes einzelne Molekül, hingegen, wird von drei helikoidalen α -Polypeptidketten gebildet, die umeinander gewunden und an ihren Enden miteinander verbunden sind. Die Konstruktion dieser komplizierten Einheiten läuft in den Fibro- und Osteoblasten ab, wobei irgendwelche fehlerhaften Syntheseschritte zu erkennbaren Mißbildungen führen können (29;185).

Für den Morbus Paget sind zwei Punkte von Interesse:

1. Das Kollagen enthält zwei außergewöhnliche Aminosäuren, Hydroxyprolin und -lysin, die durch Hydroxylation von Restprolin und -lysin gebildet werden und zwar erst, nachdem die übrigen Peptidkettenteile fertig synthetisiert worden sind. Insofern werden sie auch nicht, wie die anderen Aminosäuren, reinkorporiert, wenn die Ketten zusammenbrechen, sondern ihre Ausscheidungsrate im Urin - hauptsächlich in Peptidform - kann als direkt meßbarer Index für den Kollagenumbau herangezogen werden (123;199b).
2. Verschiedene Bindegewebe enthalten auch genetisch unterschiedliche Kollagenmoleküle, wodurch eine Zuordnung Kollagentyp - Abstammungsgebiet möglich wird (116;199b).

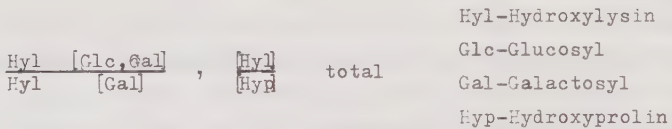
So schien es letztendlich gerechtfertigt, die Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin als Index für den gesamten Kollagenumbau heranzuziehen (116), wobei gleichzeitige Messungen des Urinkreatinins etwaige Ungenauigkeiten beim Urinsammeln ausgleichen sollten (die Hydroxyprolinausscheidungsrate wird dabei pro Gramm bzw. Milligramm Kreatinin festgehalten) (33). Im Allgemeinen konnte man gestiegene Werte messen, wobei Walton (217) obendrein noch eine auffallend positive Korrelation zwischen den alkalischen Serumphosphatasewerten und der totalen Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin (=THP) nachweisen konnte - eigentlich keine verwunderliche Entdeckung, da ja auch Knochenbildung und -resorption beim Morbus Paget eng verknüpft sind.

Die weiterhin festgestellte Beziehung zwischen der nicht-Protein-gebundenen-Plasmahydroxyprolinkonzentration (=PHP) und THP besagt, daß auch die PHP als Meßwert für den Knochen- bzw. Kollagenumbau herangezogen werden könnte, falls beispielsweise ein akurates Urinsammeln nicht möglich ist (217). Im Widerspruch zu den Ergebnissen Bijvoets und de Vries' (22b) konnte er jedoch keine Beziehung zwischen der Plasma-Phosphat-Konzentration im Organ, PI, und THP herstellen, was allerdings insofern als richtig angesehen werden muß, als Bijvoet und de Vries in ihren Meßversuchen das Geschlecht und Alter ihrer Patienten außer Acht ließen, während Walton einen signifikanten Unterschied der PI-Werte männlicher und weiblicher Paget-Kranken feststellte, der mit steigendem Alter noch ausgeprägter wurde (♀ 1,23 mmol/l; ♂ 1,15 mmol/l).

Krane (116) entdeckte jedoch vor nicht all zu langer Zeit, daß nur ein Bruchteil des ursprünglich entstandenen Hydroxyprolins später auch tatsächlich im Urin erscheint. Der Rest - nach Meinung Woessners (224) 85%

(Rattenversuche) - wird weiter metabolisiert, beispielsweise zu CO_2 , aber auch zu anderen Produkten, die nicht durch die Niere ausgeschieden werden. Es schien Krane daher viel geeigneter, die Glykoside des Hydroxylysins als Maßstab für den Kollagenstoffwechsel zu wählen, zumal diese Produkte in den einzelnen Gewebeskollagentypen in verschiedenen Zahlenverhältnissen vorkommen und nur äußerst geringgradig metabolisiert werden.

Die Trennung der Hydroxylysinglykoside im Urin war 1965 erstmalig Cunningham et al. (44) gelungen, und Krane hatte es sich nun zur Aufgabe gestellt, einzelne Ausscheidungsquotienten im Urin zu messen und für den Paget-Kranken zu bestimmen.



Seine Ergebnisse bestätigen, daß die Hydroxylysinglykoside nicht weiter metabolisiert werden, sei es, weil die dafür zuständigen Enzyme gerade mit dem Kollagenumbau beschäftigt und dadurch abwesend sind, oder sei es, weil sie vor dem Enzymabbau auf irgendeine Weise geschützt werden (Hiles, Henderson 98), und daß insofern die urinären Hydroxylysinglykoside über 50-100% des Kollagenabbaus Bericht erstatten. Daneben konnte er anhand der bestimmten Werte nachweisen, daß die Komposition des Paget-Knochens dem des normalen Knochens ähnelt.

Zu erwähnen wäre noch, daß der Blut-Kalzium und Blut-Phosphat-Spiegel im Allgemeinen nahezu normal bleiben, obwohl beide ja auf's Engste mit den gewaltigen Knochenumbauprozessen im Morbus Paget verbunden sind (34;104;212;228;230). Nur wenn sehr umfangreiche aggressive Resorptionen ablaufen, mißt man auch manchmal hypercalzämische Werte (104;212)

1.5.6. Differentialdiagnose

Es gibt eine ganze Reihe von Erkrankungen, die auf den ersten Blick nicht von der Osteodystrophia fibrosa deformans Paget zu unterscheiden sind (19). Schon allein um den weiteren Krankheitsverlauf überblicken und eine angemessene Therapie daraus ableiten zu können, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Krankheitsbilder notwendig.

Noch bereits bei der Diagnosestellung des Morbus Paget stellen sich einige Probleme; wie bereits im Kapitel Röntgenbefund erwähnt wurde, hat selbst eine umfassende Röntgenkontrolle des gesamten Skeletts eines Pageterkrankten nur einen bedingt diagnostischen Wert und ist obendrein noch durch den erheblichen Nachteil der schädlichen Strahleneinwirkung belastet (107). Untersuchungen verschiedener Forscher (146a;192;225) haben weiterhin ergeben, daß die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase wohl eine gewisse Bedeutung im Rahmen der differentialdiagnostischen Beurteilung einschlägiger Skelettveränderungen besitzt, indessen keine bindenden Schlüsse zuläßt (20;138;148).

Die Bestimmung der Hydroxylysin- und -prolinausscheidungsrate im Harn stößt in der Praxis auf mancherlei Schwierigkeiten, wie z.B. der Notwendigkeit einer kollagenfreien Ernährung vor und während der Untersuchung, eines korrekten Urinsammelns, speziell ausgestatteter Laboratorien usw. (107). Die zu ermittelnden Werte sind zudem von so vielen schwer überschaubaren Momenten zu beeinflussen, daß die Aussagekraft eines solchen Diagnoseverfahrens oft sehr in Frage gestellt ist, und sich der Aufwand in der Regel nicht lohnt (107).

Auch ist es riskant, aufgrund der mikroskopischen Auffälligkeiten eine endgültige Diagnose stellen zu wollen (39), obwohl sie zweifellos sehr großen Aufschluß über die Krankheit geben (13;34;112).

So wird die ursprünglich als für den Morbus Paget außerordentlich typisch angesprochene Mosaikstruktur (106) auch bei anderen Osteopathien gefunden (21;30;99) wie z.B. bei der syphilitischen Osteomyelitis (30;31) oder dem Morbus Recklinghausen (26). Unspezifische chronische Entzündungen in der Wurzelhaut wie in den angrenzenden Spongiosamarkräumen können durch Intensivierung der Knochenan- und Knochenabbauprozesse ebenfalls die Transformation in Mosaikknochen steigern. Man bezeichnet diesen Typ lokaler Osteodystrophien als Pseudopaget (49b).

Auch die Geflechtknochenbildung und Umwandlung des Knochens in Fasermark ist keineswegs einzigartig für die Osteodystrophia deformans Paget, sondern wird beispielsweise auch in der Osteofibrosis deformans juvenilis (Wehlinger) bzw. der fibrösen Knochendysplasie (Jaffé-Lichtenstein) gefunden (55;119).

Umfangreiche Resorptionsprozesse in den Knochenbälkchen und der Kortikalis beobachtet man in vergleichbarem Maße wie beim Morbus Paget bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen)(119;131). Die histologischen Befunde beider Krankheiten ähneln sich in so vielen Punkten (fibröses zelliges Mark, deutliche Zeichen einer lakunären Resorption, Riesenzellen, Osteoblasten und -klasten, osteoide Knochensäume, Mosaikstruktur, überstürzter Knochenumbau), daß von den "Unitaristen" ursprünglich die Osteitis fibrosa cystica generalisata und die Osteitis deformans Paget als ein und dieselbe Erkrankung mit verschiedenem Ausgang betrachtet wurden (220). Ein Hauptvertreter dieser Richtung, Meyer-Borstel, fügte erläuternd hinzu: "Die Ostitis fibrosa beginnt mit einem Morbus v. Recklinghausen und geht in einen Paget über. Die Knochenkrankheit wird nur immer zu spät erfaßt, d.h. erst, wenn das 1. Stadium, der Morbus von Recklinghausen, schon in das 2. Stadium, den Morbus Paget, übergegangen ist." (131;220).

1927 trat Kienböck(111) für die Trennung der beiden im Wesen verschiedenen Krankheitsformen ein und wurde später durch die Untersuchungsergebnisse von Schmorl (186b), Stenberg (in 156c) und Looser (132 a) bestätigt.

Ein wesentliches zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel stellt die Knochenszintigraphie dar: Infolge des lokal gesteigerten Knochenumsatzes ist es möglich, Paget-Herde durch eine vermehrte Speicherung geeigneter Tracer zu erfassen, sowie die Aktivität des lokalen Geschehens auf Grund der Intensität der örtlichen Strahlung zu beurteilen (76;110a;140). Als geeignete Substanz hierfür hat sich in entsprechenden Untersuchungen ^{99m}Tc -Methyldiphosphonat erwiesen (91;159). Man verabreicht eine bestimmte Dosis intravenös und mißt nach 1-2 Stunden die jeweilige Speicherung. Die Strahlenbelastung beträgt bei diesem Verfahren nur etwa ein Zehntel der einer das gesamte Skelett erfassenden Röntgenuntersuchung (107). Nachteilig ist, daß zur Ruhe gekommene Herde damit nicht erfaßt werden können, doch ist das praktische Interesse an solchen auch vergleichsweise gering (107). Hingegen ist es aber möglich, röntgenologisch noch nicht erkennbare Lokalisationen der Krankheit zu entdecken (91;222), sowie sich über Aktivitätsänderungen des Prozesses - beispielsweise im Gefolge einer medikamentösen Behandlung zu informieren (76;107).

Die Kombination einer röntgenologischen, histologischen und szintigraphischen Untersuchung - zusammen mit anamnestischen, klinischen und blutchemischen Erhebungen - läßt somit die derzeit beste Orientierung auch hinsichtlich Lokalisation, Ausdehnung und örtlicher Aktivität einer Paget-Krankheit, sowie über die Anzeigetheit und den Effekt therapeutischer Maßnahmen erwarten (91;107).

Eine differentialdiagnostische Abklärung des Morbus Paget gegenüber Osteoid-Osteomen, Osteomen, Sarkomen und Knochenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor ist besonders wegen der verschiedenen therapeutischen Erfordernisse wichtig (13;19;39;62;97;106;112;119;148;154;156c;220). Die Osteome und Sarkome unterliegen der radikalen Exstirpation (13;119), während man den Morbus Paget vorwiegend medikamentös zu bekämpfen sucht. Bei den Osteomen erlauben die lamelläre Knochenstruktur und die intakten Markräume eine Unterscheidung von der Osteodystrophia deformans (13;97), wohingegen sowohl anamnestische Daten (112) als auch seine abgrenzbare Lage in einem sonst unveränderten Knochen auf einen malignen Tumor hindeuten (156c).

Bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen)(13;34;62;97;119;131;148;154;210a;220) führt ein Adenom oder eine Hyperplasie der Epithelkörperchen (97) durch vermehrten Knochenabbau zu einer Störung des Kalzium- und Phosphathaushaltes (119). Infolgedessen unterscheidet sie sich ebenso wie der Hyperparathyreodismus (97;39;106) selbst durch eine Hyperkalzämie ganz entscheidend vom Morbus Paget (97;106). Ein weiteres sehr wesentliches Differenzierungsmerkmal der beiden ist, daß im Gegensatz zur Osteodystrophia fibrosa deformans Paget der Knochenabbau durch einen ebenfalls gesteigerten Knochenanbau wieder wettgemacht oft sogar überboten wird (110c;199b;13).

Das Wesen der fibrösen Dysplasie (Jaffé-Lichtenstein - Osteofibrosis deformans juvenilis - Uehlinger)(19;34;39;49b;62;106;119;131;156c) besteht ebenfalls in einem Knochenumbauprozeß, der umschrieben oder generalisiert auftritt (119). Doch im Unterschied zum Morbus Paget tritt die Krankheit hauptsächlich in jungen Jahren auf (55;119). Es findet ein ausgedehnter Ersatz der feingliedrigen Spongiosa und des Knochenmarks durch faserreiches, spindelzelliges Bindegewebe statt, in dem regelmäßig verteilt schlanke Faserknochenbälkchen liegen (55;119). Die Blutwerte bleiben während der ganzen Zeit normal (49b;101). Ist der Umbauprozeß zusätzlich mit einer umfangreichen Hautpigmentierung und einer

Pubertas praecox verbunden, so bezeichnet man diese Kombination als Albright-Syndrom (49b;55;119). Charakteristisch für die polyostotische Form ist der Befall eines Strahls, d.h. einer Kette von Knochen (49b). Eine bezeichnende Kombination wäre z.B. der gleichzeitige Befall der Schädelbasis und zahlreicher Gesichtsknochen im Rahmen einer Leontiasis ossea (49b;142;220). Die Erscheinung der Leontiasis ossea selbst ist also keineswegs ein für den Morbus Paget pathognomischer Ausdruck (62; 100;183) und sollte daher auch nicht als differentialdiagnostischer Aspekt herangezogen werden (62;100;131;151;183). Sie wird außer beim Morbus Paget (30;112;119;181;223) und der fibrösen Dysplasie noch bei anderen Hyperostosen der Gesichtsschädelknochen beobachtet, wie z.B. beim Hyperparathyreodismus, der Pyle's Krankheit, der cranio-diaphysealen Dysplasie...(19;40;100;131;151;153;158;206;210a,c;220).

Der Marmorknochenkrankheit (Albers-Schönberg) liegt eine Störung der Entwicklung von primärem zu sekundärem Knochen zu Grunde. Der atypisch gebildete, marmorähnliche, verdickte Knochen läßt wie der Paget-Knochen eine richtige Spongiosa vermissen und wirkt im Röntgenbild insofern genauso verdichtet und strukturlos. Doch findet man in ihm zumindest knorpelähnliche Substanzen, wenn nicht direkt Knorpel ganz im Gegensatz zum Morbus Paget (119).

Die Rachitis (154) letztendlich weist im Unterschied zum Morbus Paget keine derart gesteigerte Osteoblastentätigkeit sowie keine fibröse Umwandlung des Knochenmarkes auf (63).

Differentialdiagnostisch gegen den Morbus Paget abgrenzen sollte man außerdem noch die tertiäre Knochenlues (62;210a;220), dieluetische Periostitis (62), die Tuberkulose (220), braune Tumoren (220) sowie Hyperplasien (154) und Zysten jeder Art. Auch sollte man abklären, ob es sich bei dem befürchteten Morbus Paget nicht etwa um physiologische Umbauvorgänge der Zahnfachwand bei Stellungsänderungen der Zähne handeln könnte. Desgleichen findet man insbesondere beim Wiederaufbau der Spongiosa im Rahmen geänderter funktioneller Belastungen. Dabei kann es nämlich auch zu ganz irregulären Spongiosastrukturen im Bereich der Zahnfachwand kommen, die weitgehend das Bild einer Mosaikstruktur imitieren (Hellstein in 49b).

Als letzter, hier bedeutsamster differentialdiagnostischer Aspekt sei die chronisch proliferierende Osteomyelitis, der Pseudopaget, erwähnt (34;49b;62;106;112;119;183;220). Sein Unterschied zum Morbus Paget soll jedoch Thema des zweiten Teils dieser Arbeit werden.

1.6. Zur Therapie

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Da die Ätiologie des Morbus Paget unbekannt ist (112;120), kann es keine kausale Bekämpfung dieser Krankheit geben (112;156c). Es stehen allerdings therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, die charakteristische, pathologisch gesteigerte Knochenremodellierung günstig zu beeinflussen (112;120;199b). Auf diese Art und Weise gelang es bei der Mehrzahl der Patienten, die Progredienz des Morbus Paget zumindest zu bremsen und so das Auftreten von Komplikationen hinauszuzögern, wenn nicht sogar zu vermeiden (28;33;112;123). Doch mit der Entwicklung aussichtsreicher Behandlungswege der Osteodystrophia deformans stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer Therapie (120;229b). Die Antwort hängt von dem Verhältnis zwischen dem klinischen Beschwerdebild und eventuellen Spätfolgen der Krankheit einerseits und den Unbequemlichkeiten sowie möglichen Nebenwirkungen der Behandlungsarten andererseits ab (33;229b). Insofern haben sich folgende Gesichtspunkte als Empfehlung zu einer Behandlung abgezeichnet (229b).

Ein Morbus Paget, insbesondere ein juveniler, mit sehr ausgedehntem Befall (107), und starker Progredienz (107), mit deutlichen Verbiegungen oder Verkrümmungen, deren Zunahme die Beweglichkeit des Patienten sekundär bedrohen (33;120;199b;229b), mit beginnenden neurologischen Komplikationen (33;120;199b;229b), mit einer manifesten Herzinsuffizienz (120;199b), mit starker Schmerzbelastung (199b), sowie mit szintigraphisch deutlich hervortretender Speicherung in den einzelnen Herden, also grosser Aktivität (107), sollte durchaus einer Therapie zugeführt werden (229b). Dabei ist wichtig, daß die Reaktion des Organismus biochemisch und klinisch kontrolliert wird (199b). Parameter der Effektivität einer medikamentösen Therapie sind vor allem:

- das Knochenszintigramm: Es ist besonders wertvoll bei Befall kleiner Skelettanteile mit normalen biologischen Ausgangswerten (33). Bei positivem Behandlungserfolg muß in ihm eine Abnahme der Aktivitätsanreicherung bis hin zur Normalisierung zu verzeichnen sein (112).
- die Knochenhistologie, wo eine Reduktion des erhöhten Knochenumsatzes registriert werden sollte (112).
- die Thermographie, die sich bei dem Befall von Extremitäten als brauchbare Methode erwiesen hat, um den Verlauf der Krankheit zu objektivieren. Sie kann jedoch im Gesichtsschädel keine Anwendung fin-

den, da dieser zu sehr von Weichteilen oder gar Haaren überlagert ist, als daß die abgestrahlte Temperatur den Krankheitsprozeß des darunterliegenden Knochens widerspiegeln könnte (33).

- die alkalische Serumphosphatasekonzentration (28;112) und
- die totale Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin (28;112).

Das Röntgenbild erlaubt dies nur schwerlich, da es lediglich bei osteolytischen Läsionen deutliche Veränderungen während der Behandlung zeigt, und vor allen Dingen eine genau reproduzierbare Aufnahmetechnik voraussetzt, die bisher nur selten erreicht werden konnte (33;60a;146b;174;226c). Außerdem sind Veränderungen im Röntgenbild im Allgemeinen so und so erst nach 1-2 jähriger Behandlungsdauer zu erwarten (112;229a). Es gelang jedoch nach längerer Behandlungszeit mit Hilfe geeigneter Röntgenaufnahmen nachzuweisen, daß sich osteolytische Knochendefekte sichtbar verkleinern, daß sich das Vorwärtsschreiten der Resorptionsfront verlangsamt, und sich die kortikale Knochenstruktur normalisiert (33;51;226c;229a).

Aus den divergierenden ätiologischen Vorstellungen haben sich im Laufe der Zeit drei Richtungen der Behandlung herauskristallisiert, in denen sich auch die modernen Therapieformen bewegen:

1. Versuche zur örtlichen Hemmung der Zellaktivität
2. Der Einsatz von Hormonen
3. Versuche zur Festigung und Stabilisierung der Knochensubstanz
1. Ionisierende Strahlen zur Hemmung der Zellaktivität der Paget-Herde wurden mit gewissem Erfolg eingesetzt (179). Doch aufgrund der Gefahr von Nekrosen (mit Frakturen und Osteomyelitiden) erschien diese Behandlungsart nicht mehr gerechtfertigt. Sie sollte nach Meinung Akins (5) allenfalls als vorbereitende Maßnahme für eine anschließende chirurgische Korrektur eingesetzt werden, um die krankhaft erhöhte Vaskularität des befallenen Knochens zu reduzieren (79). Der Einsatz von Zytostatika wie Cyclophosphamid (Endoxan^R), Triaziquon (Trenimon^R) oder Dactinomycin führte zwar zur Besserung war jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen auf den Organismus belastet. Die besonders die Osteoklastenaktivität hemmende Wirkung (120;123) eines neueren Zytostatikums, des Mithramycins, hat neue Perspektiven eröffnet. Es ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum, das der Pilz, *Streptomyces tarachiensis*, hervorbringt (120;229b). Durch Komplexbildung mit der DNS hemmt es die zelluläre und enzymatische Produktion der RNS

(120;199b;229b). Da die osteolytische Wirkung des Parathormons durch Substanzen wie Dactinomycin, die die DNS-abhängige RNS-Synthese blockieren, aufgehoben wird, folgt wahrscheinlich auch Mithramycin diesem Mechanismus (120;229b). Dafür sprechen die Beobachtungen, daß es z.B. bei primärem Hyperparathyreoidismus zur Senkung des Kalziumspiegels eingesetzt werden konnte (4;124). In Anbetracht dieser osteolysehemmenden Wirksamkeit wurde Mithramycin auch beim Morbus Paget mit Erfolg erprobt (4;124). Es wird 10 Tage lang über 8-24 Stunden täglich in einer Dosierung von 15-25 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht i.v. infundiert (88; 120;123;199b;229b). Diese Therapie bewirkt neben einem deutlichen Rückgang der Beschwerden (229b) einen raschen Abfall des erhöhten Knochenumsatzes (120), der sich beispielsweise in einem Absinken der alkalischen Serumphosphatase und der Hydroxyprolinausscheidung äußert (229b), während röntgenologisch praktisch keine Änderungen gegenüber dem Ausgangsbefund nachzuweisen sind (120). Allerdings sind die Verbesserungen nicht von langer Dauer. Nach 1-2 Monaten kommt es bei den meisten behandelten Patienten zum allmählichen Wiederanstieg ihrer Werte (199b;229b), so daß Langzeittherapieschemata mit einer wöchentlichen Mithramycininfusion zur Diskussion stehen (124).

Als Zytostatikum jedoch ist dieses Medikament mit der Gefahr von Nebenwirkungen belastet: Unverträglichkeitserscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen, hepatotoxische (120;123;229b), nephrotoxische (120; 229b) oder hämorrhagische (120;229b) Komplikationen, passagere Thrombocytopenien (120;229b), der Anstieg von Transaminasen, wie SGTP oder SGOT (120;229b) und des Harnstoff-Stickstoffs (120;123;229b) im Serum sowie das Auftreten einer Proteinurie (124) wurden beobachtet, so daß diese potentielle Toxizität des Mithramycins (107;199b;229b) zur Zeit auch im Hinblick auf Spätfolgen keine allgemeine Empfehlung dieser Therapieform für den Morbus Paget erlaubt. Hinzu kommt, daß die Alternative von harmloseren Behandlungsmöglichkeiten die Verwendung des Mithramycins sicherlich einschränkt (28;120;229b).

2. Eine Hormontherapie wurde ebenfalls versucht: ACTH (6;62;229b), Corticosteroide wie z.B. Cortison (6;62;229b), Sexualhormone (62;146a;148; 206;229a). Bei hoher Dosierung sank zwar die alkalische Phosphatase im Serum, doch ein bleibender Behandlungserfolg zeichnete sich nicht ab (47;62;148;206;229a,b).

Auch eine Glukagontherapie ließ allgemein keine anhaltende Wirkung erkennen (28;41;184b;229b), obwohl Condon (41) anhand von 4 Patienten nach intravenöser Gabe dieses Medikamentes einen drastischen Abfall der alkalischen Phosphatase, begleitet von einem Absinken der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und einer bemerkenswerten Erleichterung der Knochenschmerzen, feststellte.

Man diskutiert theoretisch drei verschiedene Mechanismen durch die das Glukagon wirken könnte:

- a. Indem es die Calcitoninausschüttung aus der Schilddrüse stimuliert (41;64;229b). Desgleichen konnten Care et al. 1970 (36a,b) in einem Tierexperiment nachweisen, und außerdem spricht für diese Möglichkeit der Blutkalzium-senkende Effekt des Glukagons. Andererseits gab der Vergleich zwischen der Wirkung einer Glukagoninfusion und einer synthetisch hergestellten Humancalcitoninlösung einen entscheidenden Hinweis darauf, daß der sekundäre Calcitoninanstieg im Blut allein nicht der Hauptfaktor sein kann, der für die metabolischen Effekte des Glukagons verantwortlich ist. Man hatte nämlich bemerkt, daß der alkalische Phosphatasespiegel nach Glukagon 3mal so schnell abfiel als bei Humancalcitonin (226b) und zog insofern
- b. einen direkten Effekt dieses Hormons auf den Knochen in Erwägung. In diesem Falle würde es eine ähnliche Wirkung wie das Mithramycin entfalten, indem es einerseits die Resorption hemmt, andererseits jedoch weiterhin den anabolischen Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons auf den Knochen zuläßt (41). 1970 gelang Bell und Stern (205) sogar der Beweis für dieses zweite Modell: Sie demonstrierten, daß Glukagon bereits durch das Parathormon stimulierten Knochen durch direkte Wirkung auf diesen hemmen kann, wobei sie den Effekt sowohl an normalen als auch an solchen Ratten zeigten, die die Schilddrüse und die Gll. parathyreoideae entfernt bekommen hatten. Tanzer et (209) bestätigten anschließend diese Beobachtung.
- c. Das dritte Modell, die Stimulation einer bestimmten Pyrophosphatase, die ihrerseits wiederum die Umformung und Resorption des Knochens kontrolliert, wurde durch die Beobachtung gestützt, daß nach Glukagongabe der Anstieg einer ganzen Reihe von Enzymkonzentrationen u.a. auch der Glucose-6-Phosphatase, einer Pyrophosphatase, zu registrieren war (41). Fleisch et al. (64c) konnten zudem nachweisen, daß Pyrophosphate

Hemmstoffe der Kalzifizierung darstellen, insofern als sie sich mit dem Apatit verbinden und so dessen Strukturbildung und -auflösung verhindern. Die Pyrophosphatase spaltet diese Pyrophosphate und gewährleistet auf diese Art und Weise die Kalziumablagerung bzw. -resorption (64a).

Man könnte sich demnach vorstellen, daß durch irgendeinen unidentifizierten Mechanismus, in den sowohl Pyrophosphate als auch deren Phosphatasen verwickelt sind, der Knochenauf- und -abbau gesteuert wird (92). Aktiviert das Glukagon bestimmte dieser Pyrophosphatasen, so kommt der Kontrollmechanismus wieder in Gang, und man erhält die klinisch und biochemisch beobachteten Verbesserungen des Morbus Paget (41).

Diese sind jedoch, welcher Mechanismus auch immer zum Zuge kommen mag, nicht von langer Dauer; nach Absetzen des Präparates kehren die Symptome ziemlich schnell zu ihren Ausgangswerten zurück (28; 41; 184b; 229b), und obendrein konnte man als Nebeneffekt noch einen Anstieg des Blutzuckerspiegels registrieren. (88; 199b).

Demgegenüber bietet die hormonelle Behandlung mit Calcitonin sehr ermutigende Aspekte (78; 112; 120; 226d; 229b). Es wurde Anfang der 60iger Jahre als kalziumsenkender Antagonist des Parathormons entdeckt (112; 229a). Es handelt sich um ein Proteohormon aus 32 Aminosäuren und mit einem Molekulargewicht von 3600, das in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird (120; 195; 229a,b). Während es jedoch unter den Bedingungen eines normalen Knochenstoffwechsels kaum nennenswerte Veränderungen im Kalziumhaushalt hervorruft (229b), zeigt es entscheidende Wirksamkeit bei krankhaft gesteigertem Knochenumsatz, indem es die Osteoklasten hemmt (33; 46; 120; 123; 199b; 229a,b). Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Schulz (46) haben in diesem Zusammenhang gezeigt, daß Calcitonin die Verschmelzung von perizytären Zellen zu Osteoklasten blockiert (189c,d). Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verminderung des Knochenanbaus, was sich histologisch durch die Abnahme der Osteoblastenzahl ausdrückt (57; 189d; 196d).

Seit den ersten Beobachtungen dieser positiven Auswirkungen von Bijvoet und Mitar (22a; 112; 123; 229b), wurden bald auch bei zahlreichen anderen Patienten mit behandelten Pagetsymptomen positive Ansätze erkennbar. Die alkalische Serumphosphatase sowie die Hydroxy-

prolinausscheidungsrate sanken (33;109b;196c;226c;229a,b), ein deutlicher Rückgang der Beschwerden war zu verzeichnen (28;33;199b;229b) und auch im histologischen Präparat entdeckte man deutliche Hinweise auf die Reduktion der Pagetveränderungen (33;46;229a,b). All diese ermutigenden Ergebnisse fanden Bestätigung in radiologischen Befunden, die Doyle (51;229a) et al. (51) bei Therapiezeiten von bis zu 40 Monaten mit Humancalcitonin beobachten konnten.

Der stärkste Abfall der pathologisch erhöhten Parameter geht in den ersten 3-4 Monaten vorstatten (28;33;229a). Fälle mit nur wenig erhöhten Ausgangswerten normalisieren sich eventuell schon in diesem Zeitraum (33;229a), doch bei der Mehrzahl der Kranken pendelt sich ein Plateau bei etwa 50-60% der ursprünglichen Werte ein (33;52b;82;109a;196b;229a). Einige Fälle allerdings zeigen trotz fortgesetzter Therapie aus der Plateau - Phase heraus eine erneute Verschlechterung (Reboundphänomen)(33)(33;87b;120;229b). Hier muß zum einen die Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch die therapiebedingten intermittierenden Hypokalziämien mit konsekutiver Parathormonausschüttung diskutiert werden (32;46;52a;123;229c), aber auch die Wirkung neutralisierender Antikörper (10;33;52b;87b;123;196a;199b;229a). Antikörper insofern, als neben dem extrahierten (195) und synthetischen (120;229a) Humancalcitonin Calcitonin vom Tier zur Anwendung kommt (33;120;229a,b). Das dabei früher häufig eingesetzte extrahierte Tiercalcitonin (229a,b) wird heute kaum mehr gewählt (229b), seit als reinere synthetische Präparationen sowohl synthetisiertes Schweinecalcitonin als auch das bereits erwähnte Humancalcitonin und vor allen Dingen das zwar speziesfremde aber höher potente Lachscalcalcitonin zur Verfügung stehen (33;51;82;226b;229b). Biologische Prüfungen von Copp et al. (43) über die Wirksamkeit dieses letzten Hormons ergaben eine etwa 20-mal höhere Effektivität als beim Schweinecalcitonin bzw. eine um das 35-fache stärkere als beim menschlichen Calcitonin. Was seine Wirkungsdauer anbelangte, so zeigte das Salmcalcitonin eine ungefähr über 16 Stunden anhaltende provozierte Hypokalziämie, eine 5-mal längere als das Schweinecalcitonin. Diese ungemein höhere Potenz des Lachscalcalcitonins beruht auf seiner größeren Resistenz gegen Abbauvorgänge (229b) und bringt insofern den zweifellos großen Vorteil einer niedrigen Dosierbarkeit mit sich (229b).

Der Vergleich der synthetisch hergestellten mit den natürlichen Hormonen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie und Elektrophorese, und man stellte übereinstimmendes Verhalten fest.

Über die optimale Dosierung und die Dauer einer Therapie besteht noch Unsicherheit, da bislang kaum mehrjährige Erfahrungen vorliegen (28; 120). Dennoch haben sich, in Anbetracht der Entdeckung, daß zu niedrige Gaben wirkungslos zu hohe jedoch ohne deutlich bessere Resultate bleiben, Dosisempfehlungen herauskristallisiert (120). Sie liegen zwischen 50 und 100 MRC (= Medical Research Council London) - Einheiten pro Tag. Das entspricht etwa 15 - 25 μ g Lachscalcitonin (Calsynar 90) und 0,5 - 1,0 mg Schweine- oder Humancalcitonin (33;120;199b; 229b), wobei das Medikament parenteral verabreicht werden muß. Die sich unmittelbar anschließende Wirkung gemessen am hypokalzämischen Effekt dauert über 12 Stunden, wobei der stärkste Abfall - etwa 5% - nach 7-8 Stunden beobachtet wird (33). Für eine wirkungsvolle Behandlung sind daher zwei Injektionen pro Tag empfohlen (226b;229b). Dem Absetzen des Medikamentes folgt ein erneuter allgemeiner Anstieg der Paget-Parameter (12;33;82;89;109a;226b;229b), wobei jedoch nicht die früheren Ausgangswerte wieder erreicht werden sollen (107). Auch die gewonnene Schmerzfreiheit kann noch für Monate erhalten bleiben (33).

Burckhardt et al. stellten fest, daß bereits bei einer Verminderung der Dosis auf drei Injektionen von 0,5 mg Humancalcitonin pro Woche, die Krankheit wieder aktiver werden kann (33;107). Trotzdem darf nach ihrer Meinung eine kleinere Erhaltungsdosis (z.B. tägliche Gaben von 0,25 mg Calcitonin) im Falle der Stabilisierung des Krankheitsbildes versucht werden. De Rose et al. (174) hingegen vertreten die Meinung, daß in jedem Falle diese geringere Dosierung zu bevorzugen sei, denn sie fanden in ihren Versuchen weder klinisch noch biochemisch einen Reaktionsunterschied, ob nun 50-100 MRC dreimal wöchentlich oder pro Tag verabreicht wurden.

Durch gravierende Nebenwirkungen scheint eine Calcitonin-Therapie jedoch nicht belastet zu sein (229a). Zwar kommt es nach Gabe von Calcitonin vorübergehend zum Abfall des Kalziumspiegels im Blut - sogar stellenweise unter den Normbereich (87a). Die Kontrolle der Blutwerte während einer Langzeittherapie läßt allerdings keine Tendenz zur Erniedrigung des Niveaus erkennen (128). Gleiches gilt für den Serumphosphat Spiegel und Elektrolythaushalt (87a;194;226a), obwohl dort ebenfalls in der Anfangsphase öfters vorübergehende Zunahmen der Natrium- und Phosphaturie bemerkt wurden (229a). Auch sonst wird, abgesehen von geringen Unverträglichkeitserscheinungen, wie Übelkeit

(28;33;229b), Hitzegefühl (33;107), Kopfschmerzen (107), Schwindel (123), Flushs (28;107;123;229b) und Stuhldrang (33), die in der Regel innerhalb der ersten Wochen verschwinden, von keinen belästigenden Begleiterscheinungen berichtet (33;60a;82;112;229b,c), und vielleicht könnten diese noch durch eine Verminderung der täglichen Dosen vermieden werden (33).

Das Plateau-Phänomen bedarf allerdings noch der Aufklärung. Handelt es sich um einen neuen Gleichgewichtszustand, der das Wirksamwerden der Therapie dennoch nicht verhindert, oder liegt eine Organresistenz vor, die durch die Umstellung der Therapie (z.B. auf Diphosphonate) kompensiert werden könnte? Auch auf mögliche, heute noch nicht absehbare Spätfolgen ist zu achten (112;229a,b), evt. zusätzlich im Hinblick darauf, ob mit dieser Therapie nicht gleichzeitig das Risiko der Sarkomentwicklung auf dem Boden einer Osteodystrophia deformans wenn nicht gar vermieden, so doch zumindest verringert werden kann (112;229a).

Grundsätzlich kann die Calcitonintherapie des Morbus Paget also nach Meinung vieler Autoren ohne Einschränkung empfohlen werden insbesondere als Langzeittherapie, deren Verlauf nicht zu unterbrechen ist (33;107;112;229a,b); es sei denn, sie bliebe ohne erfolgversprechende Resultate (28).

3. **Therapieversuche** mit Kalzium und Vitamin D sollten dazu dienen, die Hartsubstanz des Knochens zu stärken, so daß sie dem Abbauvorgang mehr Widerstand böte (148;184a;210a;229a,b). Am ehesten war mit Natriumfluorid eine gewisse Besserung zu erzielen (229a,b), doch auch dieses entfaltet nur symptomatische Effekte, ohne den Paget-Prozeß zu beeinflussen (229a). Erst mit den Diphosphonaten hatte man 1971 (123) ein Medikament entwickelt, daß neue therapeutische Möglichkeiten eröffnete (229b). Sie sind eine synthetisch hergestellte Substanzgruppe, die dem im Körper natürlich vorhandenen Pyrophosphat sehr ähnlich ist. Anstelle der POP-Gruppe des Pyrophosphates weisen sie jedoch eine charakteristische pyrophosphataseresistente PCP-Verbindung auf (64d; 123;229b). Das Pyrophosphonat selbst bietet therapeutisch keine grossen Anwendungsmöglichkeiten, da es im Darm nicht resorbiert und obendrein - parenteral verabreicht - sehr schnell enzymatisch abgebaut wird (108a). Unter der großen Anzahl von Di- und Polyphosphonaten sind die physikalisch-chemischen und biologischen Effekte des EHDPs

(=Ethan-1-hydroxy-1,1-Diphosphonat)(28;64d;12o;229b) und Cl_2 MDPs (= Dichlormethylen-Diphosphonat) am besten bekannt (64d). Genauso wie das Pyrophosphat weisen sie eine große Affinität zu Hydroxylapatit auf (1o8b;229b), hemmen dessen Bildung (64c,d;66;12o;229b) unterdrücken aber auch, im Gegensatz zu diesem, seine Auflösung (64b,d;71;12o;123;182;229b), wobei gerade Cl_2 MDP am aktivsten wirkt (64d). Auf diese Art und Weise wird bei chronischer Verabreichung von Diphosphonaten die Hemmung der Knochenzerstörung mit einer verminderten Knochenbildung gekoppelt, wodurch es zur Verlangsamung des Umbaus ohne große Änderung der Kalziumbilanz kommt (71). Wie nun aber dieser Mechanismus in allen Einzelheiten exakt abläuft ist noch nicht geklärt, und insofern ist das Medikament zwar in den USA aber noch nicht in Großbritannien im Handel (28;123;199b).

EHDP wird jedoch schon vielfach klinisch erprobt (28;64d;83;110b;177;199a). Die Verabreichung erfolgt immer in täglichen Dosen, die zwischen 1 und 2o mg pro kg Körpergewicht variieren (64d;12o;229b). Das oral (64d;12o;229b) eingenommene Medikament wird dabei zu etwa 1o% intestinal resorbiert und kann anschließend im Organismus seine Wirkung entfalten, da es nicht weiter metabolisiert wird (12o). Der grösste Prozentsatz der Patienten sprechen auf die Therapie an, wobei der erzielte Effekt dosisabhängig zu sein scheint (28;64d;12o;229b). Eine Gabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht ist gerade noch in jeder Hinsicht voll wirksam (64d), während man bei einer Reduzierung auf 1 mg/kg Körpergewicht zwar noch morphologisch nicht aber mehr biochemisch verbesserte Resultate wahrnehmen kann (64d).

Wie beim Calcitonin so wird auch hier der Erfolg am Rückgang der Beschwerden ersichtlich (28;199b;229b) bzw. durch den Abfall (oft Normalisierung 64d;12o) der alkalischen Serumphosphatase und der Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin objektivierbar (28;64d;12o;229b). Ganzkörper- und Profilszintigramme zeigen den Rückgang der Pagetakтивität (28;64d;229b), die Knochenhistologie weist die Tendenz zur Wiedergewinnung einer normalen, lamellären Knochenstruktur (64d;229b), die Regression der Markfibrose und eine Erhöhung der Osteoidsäure (64d)nach. Ferner führt EHDP zu einer Verminderung der lokalen Hauttemperatur und einer Senkung des HMV (64d). Bemerkenswerterweise jedoch, ist diese Wirkung nicht auf die Dauer der Medikation beschränkt, sondern besteht noch mindestens zwei Jahre lang fort (64d;83;177;199).

Als Nebenwirkungen werden geringe intestinale Beschwerden (229b), eine leichte Hyperphosphatämie (83;120;177) infolge der gesteigerten TmP für Phosphat (tubuläre Rückresorption), und - was wohl am problematischsten erscheint - eine allgemeine Mineralisationshemmung am Skelett beobachtet (28;46;64d;83;120;177;229b). Um der Entwicklung einer Osteomalazie während der EHDP-Behandlung vorzubeugen, müssen insofern Therapieschemata mit möglichst niedriger Dosierung, < 5 mg/kg Körpergewicht (123;177), und kurzen Behandlungszeiten entwickelt werden (6Monate,123); "kurz" deshalb, weil man festgestellt hat, daß nach Absetzen der Therapie das Osteoid verkalken kann (64d). Zum anderen bemüht man sich um andere Diphosphonatpräparate, die die osteomalazische Nebenwirkung nicht in gleichem Maße entfalten wie das EHDP (28;64d;229b). Hier bietet sich beispielsweise das Cl_2MDF an, dem aus heute noch ungeklärter Ursache diese nachteilige Eigenschaft des EHDP's fehlt (182).

Die Frage möglicher Spätfolgen muß auch bei dieser 3. Therapierichtung offenbleiben, doch insgesamt hat sie sich als ein Behandlungsweg erwiesen, dessen Weiterentwicklung sinnvoll erscheint (229b).

Sicherlich erwähnenswert ist zum Schluß noch eine Untersuchung von Evans (in 123). Er setzte neun Patienten für über 200 Tage auf phosphatarme Kost, um die endogene Calcitoninausschüttung zu stimulieren und die Parathormonausschüttung zu hemmen. Zusätzlich behandelte er sie mit Aluminiumhydroxyden, um die intestinale Phosphatresorption zu unterdrücken, mit Kalziumzusätzen zwischen den Mahlzeiten und mit schwefelhaltigen harntreibenden Mitteln, um die Kalziumausscheidungsrate durch den Urin zu erniedrigen. Das Ergebnis war verblüffend: Der Plasma-Kalzium-Spiegel stieg bis zu einem Grenzbereich der Norm, die alkalische Serumphosphatase fiel durchschnittlich auf 58% des früheren Niveaus, und acht seiner neun Patienten berichteten von Schmerzbeseitigung. Es ist also durchaus denkbar, daß sich auch diese vielversprechende Behandlungsmöglichkeit sehr gut dazu eignet, die Zeit zu überbrücken, bis ein echtes Heilmittel für den Morbus Paget zur Verfügung steht (123;210a).

1.6.2. Chirurgische Therapie eines Morbus Paget im Kiefer-Gesichtsbereich

Eine von sehr vielen Wissenschaftlern vertretene Alternative zur medikamentösen Behandlung stellt ein chirurgischer Eingriff dar (5;13;97;117;156c;183;210c;220), insbesondere dann, wenn der Paget-Prozeß zur Ruhe gekommen ist und mit den einzelnen spezifischen Präparaten eigentlich nichts mehr erreicht werden kann (28).

Zweck dieser Maßnahme ist es, sowohl die stark beeinträchtigte Okklusion als auch die störend wirkenden Entstellungen zu beseitigen (5;13;97;156c;220). Dabei schlagen die einen vor, das ganze betroffene Gebiet zu resezieren und anschließend plastisch zu decken, weil sie anderenfalls Rückfälle oder den Übergang des Morbus Paget in ein Sarkom befürchten (220). Axhausen (13) hält solch einen umfassenden radikalen Eingriff (Kontinuitätsresektion) lediglich bei dem röntgenologisch umschriebenen UK-Paget mit Okklusionsstörungen für gerechtfertigt.

Vielmehr zieht er es vor, und dieser Meinung schließt sich die Mehrheit, der Autoren an, das Übermaß an Knochen auf dem Wege einer "modellierenden Osteotomie" vom Mund aus zu entfernen, und diesen Eingriff gegebenenfalls beim Wiederaufleben des Morbus Paget zu wiederholen (13;62;97;100;101;117;119;156c;183;210c).

Um dabei ein Hämatom zu verhindern, das die Schleimhaut vom Knochen trennen könnte, hält es Thoma (210c) zusätzlich für empfehlenswert, eine Schiene, oder in zahnlosen Fällen, eine korrigierte, unterfütterte Prothese bereitzuhalten, mit der die Schleimhaut nach dem Eingriff auf ihre Unterlage gepreßt werden kann (210c). Außerdem rät er, vor der Operation antibiotisch abzudecken, damit nicht eine Infektion die spätere Heilung erschwere (210c).

Für diesen Weg der modellierenden Osteotomie entschied sich auch Akin (5) bei einer 52-jährigen Negerin, die seit 16 Jahren unter Entstellungen und Sprach- bzw. Eßstörungen aufgrund eines Morbus Paget des Oberkiefers litt. Der Eingriff verlief vollkommen unproblematisch und auch die Heilung machte keinerlei Schwierigkeiten, so daß die Patientin bereits acht Wochen später ihre Prothese wieder tragen und als geheilt entlassen werden konnte. Die Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr zeigten noch keine erneuten Veränderungen im Sinne eines Morbus Paget; die Prothese paßte nach wie vor hervorragend, und auch Druckstellen waren nirgends zu finden.

Aus Angst vor starken Blutungen hatte Akin (5) die Patientin vor der Operation einer Röntgentherapie unterzogen gehabt. Hierdurch wurde die Vaskularisation des erkrankten Kiefers reduziert und das chirurgische Vorgehen erleichtert.

Manche Wissenschaftler (51;220) schlagen eine Röntgenbestrahlung im Anschluß an eine Osteotomie vor, um zukünftige pathologische Knochenprozesse zu bremsen, und so das Operationsergebnis für längere Zeit zu konservieren.

2. P S E U D O P A G E T :

2.1. Einführung

Axhausen beschrieb 1934 drei eindrucksvolle Fälle mit chronisch sklerosierender Osteomyelitis und bezeichnete sie aufgrund einiger mit der Osteodystrophia deformans Paget äußerlich übereinstimmender Symptome als "Pseudopaget" (13;219). Er sah diese Übereinstimmungen in der Auftreibung des Knochens ohne Eiterbildung, in der Strukturlosigkeit der röntgenologischen Knochenzeichnung und in der schwammigen und weichen Beschaffenheit des freigelegten Knochens. Nur die gelegentlichen Zeichen akut-entzündlicher Nachschübe (13), die das Krankheitsbild begleiten, und die histologischen Befunde erlaubten, den Pseudopaget als chronische Osteomyelitis zu erkennen, selbst wenn die sonst bei dieser Krankheit übliche Abszeß- und Fistelbildung sowie die Sequestrierung fehlten (13;219).

Erstmals vorgestellt wurde die Erkrankung von Carl Garré 1893 (70) im Rahmen einer befallenen Tibiaoberfläche (58;155;200;210c). Obwohl er eine herdförmige mächtige Verdickung des Periostes mit umgebender reaktiver Knochenbildung beschrieb, bezweifeln Kopits et al. (115) heute, daß es sich tatsächlich um eine sklerotische, nicht eitrig Osteomyelitisform gehandelt habe, da der Prozeß von hohem Fieber und anderen generalisierten und lokalen Entzündungszeichen begleitet einhergegangen sei. Ihrer Meinung nach lieferte Kocher (114) 1895 die erste treffende Beschreibung, als er von einem 18-jährigen Jungen mit einem Tumor im distalen Femur berichtete. "Die Läsion zeigte keinen Calor, und um den Knochen herum war eine fufisiforme Masse angelegt."

Obwohl der Prozeß auch an anderen Stellen des Skeletts angetroffen werden kann (55;58;210c;230), findet man ihn dennoch besonders häufig an den Kiefern (55;155;230) und hierbei speziell an der Mandibel (49b;58;119;155;219). Dabei beschränken sich die Läsionen nicht nur auf den zahntragenden Anteil (155;214), sondern werden sowohl im gesamten Corpus als auch im Ramus mandibulae bis einschließlich Collum und Caput mandibulae beobachtet (94; 105;118;138;155;170). Axhausen (13) et al. (94;155) berichten sogar von Fällen, bei denen

beide Unterkieferhälften befallen waren. Degendorf (48) will die Prädisposition der Mandibel damit erklären, daß er im Gegensatz zur Maxilla nur von einem zentralen Gefäß, der Arteria alveolaris inferior, versorgt wird, und insofern keine Austauschmöglichkeiten über Anastomosen vorhanden sind.

Auch soll der Pseudopaget keine seltene Krankheit darstellen (219) und heutzutage, in der Zeit der antibiotischen Therapie, nicht häufiger auftreten als früher (103a). Zumeist ist das weibliche Geschlecht von ihr betroffen (7;103c;214;216), wobei sich, was das Alter der Patienten anbelangt, alle Autoren darüber einig sind, daß es sich bei der chronisch sklerosierenden Osteomyelitis um eine Erkrankung in jüngeren Jahren handelt (24;58;94;143;155;193a), des Kindesalters (15;115;131) oder des zweiten bis vierten Dezenniums (7;103a,c;214;216). Ausnahmeerscheinungen sind natürlich auch hier möglich (7;155), denn das Leiden kann ja über Jahre und Jahrzehnte (118;219) hinweg bestehen (155).

2.2. Zur pathologischen Anatomie

2.2.1. Ätiologische und allgemeine Betrachtungen

Die chronisch sklerosierende Osteomyelitis (155) wird heute als Reaktion auf einen bakteriell-toxischen Reiz wechselnder Intensität bei einer bestimmten lokalen Immunitätslage aufgefaßt (94;103a). Außer nach ihrem Erstbeschreiber Garré (35b;58;119;143;155;157;170;200;210c) ist sie mit einer ganzen Reihe anderer Namen belegt worden, die eine Charakteristik ihres Wesens beinhalten sollen:

- chronisch sklerosierende, nicht eitrige Osteomyelitis Garré (134; 143;155;193a)
- chronische Osteomyelitis mit proliferierender Periostitis (200)
- produktiv granulierende Entzündung ohne Abszeßbildung (49b)
- Periostitis ossificans (80;143;155;210b)
- chronisch produktive Osteomyelitis (131)
- chronisch nekrotisierende Osteomyelitis mit Hypertrophie (219)
- primär chronisch sklerosierende Osteomyelitis (58;105;115;200)
- reaktive Knochenhyperplasie (105), die jedoch nicht Krankheitsbilder wie Knochenostosis, sklerosierendes Zementom oder gigantiformes Zementom einschließt (105).
- Pseudopaget (13;49b;94; 103a;117;131;138;143;214;219)

- sowie Osteomyelitis sicca (24;103 a,c;105;119;131;134;155;170; 214;219), wobei jedoch Wassmund (219) darauf hinweist, daß der trockene Krankheitsverlauf zwar als Regel, nicht jedoch als zwangsläufige Forderung zu betrachten ist. Außerdem hält er (219) es nicht für besonders glücklich, zwei so wesensfremde Krankheitsbilder wie den Morbus Paget und die Osteomyelitis sicca durch eine "Pseudo"-Diagnose in Verbindung zu bringen, selbst wenn sich dem oberflächlichen Untersucher beide Male ähnliche Erscheinungen darbieten.

Formal ist die Erkrankung gekennzeichnet durch eine initiale Anreicherung von Bindegewebe in den Markräumen (7), lebhaftes Umbauschehen im Knocheninneren (7;49b;103a;119;138;), sowie eine die ursprüngliche Knochenbegrenzung tumorartig überschreitende Knochenneubildung (101;103a;119;131;138). Dabei wechseln subakute Schübe entzündlicher Veränderungen mit latenten Phasen von unbestimmter Dauer (Monate-Jahre)(105;214). Auffallend ist jedoch, daß der Prozeß klinisch im Allgemeinen weder mit Eiterung (13;49b;100;101;115;118;131; 137;155;170;183;210c;214;219) noch mit Fistel- (103b;115;118;170;219) oder Sequesterbildung (13;103c;131;155;214;219) verbunden ist, und auch sonst für eine Osteomyelitis typische Symptome wie Zahnlockerung oder das Vincentsymptom fehlen (115;118;138;155;170;219). Laut Wassmund (219) et al. (137;155) soll es dennoch wenige Ausnahmefälle geben, bei denen sich im Mundvorhof oder an der lingualen Kieferfläche eine Fistel befindet, aus der Eiterentleerung - allerdings in sehr geringer Menge - erfolgt.

Das Übermäßige Knochenwachstum kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein (210c). Zum einen könnten die Osteoblasten durch eine abgeschwächte Infektion ständig zur Aktivität angeregt werden (210c), zum anderen ist eine mechanische Anpassung denkbar, die den geschwächten Knochen wieder kräftigen soll. Die Hypertrophie wäre in diesem Fall Ausdruck eines überschießenden Reparaturversuches (200;210c).

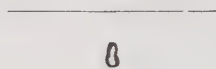
Es kann möglicherweise aber auch darin seine Erklärung finden, daß die gedrosselte Virulenz der das Krankheitsbild verursachenden Erreger nicht zur allgemeinen eitrigen Einschmelzung ausreicht (49b;219), und insofern andere Entzündungsphasen, wie Sklerose (105;230) und Proliferation (7;170), zum Überwiegen kommen.

Smith et al. (200) haben eine denkbare Theorie entwickelt, wie das Dickenwachstum der befallenen Knochen ablaufen könnte:

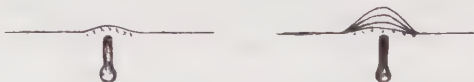
1. Normaler Knochen mit einem gesunden Periost umgibt einen Entzündungsherd, beispielsweise einen dentalen Mikroabszeß.



2. Allmählich beginnt unter dem Druck von Eiter die Ausbildung eines Fistelganges.



3. Der Eiter gelangt schließlich an die Knochenoberfläche und verursacht dort eine subperiostale Knochenreaktion, die ihrerseits wiederum die nach außen sichtbare Knochenneubildung einleitet. Diese hält so lange an, wie der milde chronische Stimulus fortbesteht und führt durch die vielen aufeinander folgenden Knochenlagen zu einem im Röntgenbild erkennbaren Zwiebelschalen ähnlichen Aufbau der Auftreibung.



4. Versiegt die Reizquelle, so



5. normalisieren sich nach einem gewissen Zeitraum die Knochenkonturen wieder.



6. Schließlich kommt es zur Ausheilung.



Die Krankheitsursache des Pseudopaget ist obskur (155;214), da Bakteriennachweise nur sehr selten (94;103a;115), meistens aber überhaupt nicht (24;35b;115;143;155) glücken, und es außerdem oft ähnlich schwierig ist, einen möglichen Infektionsweg ausfindig zu machen (155). Garré und Wissig (129) konnten sogar nachweisen, daß die Erreger durch intakte Bedeckungen eindringen können. Dadurch wäre jederzeit die Infektion durch die Mundschleimhaut mit der Entwicklung eines osteomyelitischen Prozesses möglich, vorausgesetzt, der Knochen ist in seiner Resistenz herabgesetzt (129). Gelegentlich wurde die Krankheit in Verbindung mit Zahnschmerzen oder dentalen Infektionen (58;115;138;170;200;219), Traumata an der betreffenden Stelle oder auch leichten Gewebsinfektionen, die das Periost mit einbeziehen, beobachtet (58,129). Goldmann (77) et al. (94;118;170;219;) haben auf den Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Infektionskrankheit, insbesondere einer Tonsillitis, hingewiesen. Auch können dem voll ausgeprägten Krankheitsbild dentogene entzündliche Prozesse vorausgehen, die klinisch völlig unauffällig verlaufen (214). Bei entsprechender örtlicher Reaktionsbereitschaft, kann hiervon ausgehend beispielsweise eine Zahnextraktion als Initialreiz den weiteren Ablauf des Krankheitsbildes bestimmen (214). Insofern hält man es heute für durchaus wahrscheinlich, daß die Osteomyelitis sicca durch Bakterien äußerst geringer Virulenz (55;105;115;118;119;138;170;183;210c;230) bzw. deren Toxine (103c;214) unterhalten wird. Man vermutet eine Staphylokokken- (103a;115;129;138;214) oder Streptokokkeninfektion (94;214), die sowohl hämatogen (49b;103a;118;129;214;230) als auch per continuitatem (7;103a;129;170;214) erfolgen kann, und wobei sich, nach Meinung Bennets (18), anschließend in oder direkt unter dem Periost ein Infektionsherd bildet, der sich nur wenig in das Knocheninnere ausdehnt. Für den weiteren Ablauf und somit auch die Symptomatologie der Kiefererkrankung entscheidend ist nun das Verhältnis zwischen Virulenz der Erreger und lokaler Immunitätslage (103a,c;155;214). Dieses kann sowohl durch endogene als auch durch exogene Faktoren zugunsten einer vermehrten oder unter hormoneller Umstimmung variierten Toxineinwirkung verschoben werden (103c;214). Aufgefallen waren solche Zusammenhänge bei den Untersuchungen weiblicher Patienten, wobei ein zykluskonformer Anstieg des Antistreptolysintiters während der ganzen klinisch latenten Phase bis hin zur Exazerbation 2-3 Tage vor Einsetzen der Menses beobachtet wurde (103c;214). Man wertete diesen subakuten Schub als

Ausdruck der veränderten Immunitätslage des Unterkiefers im Rahmen ständiger bakteriotoxischer Einwirkung und fand Bestätigung in den Tierversuchen von Hoppe et al. (103c): Durch ein Operationstrauma wurde die örtliche Reaktionsbereitschaft einer Unterkieferhälfte verändert. Wiederholte Injektionen von Staphylokokkentoxin als Antigen führten zu immunologischen Gewebsreaktionen, die sich an den Gefäßen, den Grenzflächen zum Knochen und im Knochenmark äußerten und bei einem Tier sogar periostale Knochenauflagerungen provozierten. Das histologische Substrat der infizierten Knochenareale entsprach weitgehend dem Bild der Osteomyelitis sicca (103c).

Bei einmal eingelenkter lokaler Immunitätslage vermögen auch, wie bereits erwähnt, exogene Reize die allgemeine Reaktionslage zu beeinflussen (7,214). Typische Exazerbationen können hier beispielsweise durch einen Wespenstich, das Aufblühen einer Akne vulgaris, eine Wurzelbehandlung usw. initiiert werden (214).

Als überlagerndes Moment bei der Entwicklung und dem Ablauf einer Osteomyelitis sicca spielen nach Meinung Heidsiecks (94) letztlich noch allergotoxische Reaktionen eine bedeutende Rolle, was für eine medikamentöse Steuerung des Krankheitsgeschehens interessant sein könnte (94).

2.3. Krankheitsverlauf

Nach einer u.U. recht langen symptomlosen Zeit (58;155;183;187;214), in der die entzündlichen Prozesse zwar schon bestehen doch überhaupt keine Beschwerden bereiten, macht sich das Leiden plötzlich akut oder subakut mit deutlichen, wenn auch nicht immer sehr heftigen, entzündlichen Symptomen bemerkbar (219). Man beobachtet beispielsweise starke Zahn-, Knochenschmerzen oder eine Schwellung der Wange (58;118;155; 210c;219), erhöhte Körpertemperatur (210c;219) oder auch, daß der Patient sich krank fühlt (155). Anlaß zu dem klinischen Ausbruch der Osteomyelitis sicca können, wie im vorigen Kapitel bereits erwähnt, sowohl exogene als auch endogene Faktoren geben (7;103c;214). Sollte sich im Kiefer ein kranker Zahn befinden, so wird er jetzt wohl entfernt, doch seine Extraktion bringt in den seltensten Fällen Besserung (80;143;155;187;219). Vielmehr verschwindet die Schwellung nach einigen Tagen aus eigenem Antrieb wieder - die Krankheit geht in ihre

mehr oder weniger ausgedehnte (103c), manchmal jahrelang dauernde, schleichende Phase über (7;101;131;137;219). Während dieser verzeichnet der Patient abgesehen von dem Dickenwachstum des erkrankten Knochenkörpers (58;100;101;118;155;183;200) und gelegentlichen neuralgiformen (137;170), rheumatischen (137) oder auch ziehenden (118) Schmerzen (118;155;170;200) in diesem Gebiet keine wesentliche Beeinträchtigung seines Wohlbefindens (58;100;118;137;155;170).

Unangenehm wird der Pseudopaget jedoch ab dem Moment, wenn wiederholt akute Exazerbationsschübe (7;103c;131;137;155), verbunden mit unerträglichen Schmerzen (7;35b;94;105;118;137;143;155;170;203b;210c;219), Weichteilinfiltrationen (94;155;219), Kieferklemme (94;155;219), Schluckbeschwerden (155;219) oder Ähnlichem (137;214) das gewöhnlich latente Krankheitsgeschehen verkomplizieren, und die Verdickung des befallenen Knochenareals allmählich zu entstellenden Gesichtsdeformationen führt (58;155).

Mit Ausnahme Loepps et al. (151), die die Meinung vertreten, die chronisch trockene Osteomyelitis könne in eine typisch sequestrierende Form übergehen, stimmen alle übrigen Autoren der ursprünglichen Behauptung Axhausens (13) zu, der Ausgang des Leidens sei die spontane Ausheilung, die allerdings Jahre in Anspruch nehmen könne (13; 49b;94;100;115;119;131;155;170;183;214;219). Entscheidend bestimmt wird die Krankheitsdauer von der Ausdehnung der Läsion und dem Alter des Patienten (155). Während man im Kindesalter im Allgemeinen eine Dauer von 2-3 Jahren beobachtet: 10-jähriges Mädchen - 3 Jahre (13); 9-jähriger Junge - 1 Jahr (155), ist insbesondere bei ausgedehnten Krankheitsbildern sowie bei über 20-jährigen bereits ein 5-10 Jahre dauernder (155), bei Patienten, die das Alter von 30 Jahren überschritten haben, sogar ein unbegrenzt langer Verlauf möglich (155). Diese letzte, ältere Patientenkategorie leidet nach Beobachtungen von Panders et al. (155) nicht mehr unter so ausgeprägten entzündlichen Schüben sondern mehr unter periodisch auftretenden Schmerzen mit wenig oder gar fehlender Schwellung. Es sind auf der anderen Seite allerdings auch Fälle beschrieben worden, bei denen die Krankheit schon seit der Kindheit über Jahrzehnte hinweg besteht (118;155;170).

Befindet sich der Prozeß endlich in Ausheilung, so bildet sich die deformierende Auftreibung des erkrankten Knochens zurück (13;100;117; 138;183;214;219), und es stellen sich allmählich wieder normale Verhältnisse ein (13;100;117;183;214;219). Nur röntgenologisch kann da-

rüber hinaus noch eine ganze zeitlang eine verdichtete Knochenstruktur wahrgenommen werden (94;155;214;219), und es ist weiterhin möglich, daß am unteren Kieferrand irreguläre Strukturen bzw. Vorbuckelungen zurückbleiben (94;155).

2.4. Komplikationen

Komplikationserscheinungen beim Pseudopaget werden im Allgemeinen ebenfalls nicht beobachtet. Eine Ausnahme stellt Heidsieck (94) dar, der von einem im Laufe der Osteomyelitis sicca zerstörten Kiefergelenk berichtet. Zwar ist das Wohlbefinden der Patienten zur Zeit eines akuten Exazerbationsschubes durch Schluckbeschwerden (155;219), Kieferklemme (94;155;219) und Schmerzen (7;350;94;105;118;137;143;155;170;203b;210c; 219) u.U. ganz erheblich beeinträchtigt, doch leiden sie in den Zwischenperioden, abgesehen von gelegentlichen neuralgiformen Schmerzzuständen (137;170) und natürlich auch dem zunehmenden Dickenwachstum des erkrankten Knochenkörpers (58;100;101;118;137;155;200;183), nur geringfügig unter ihrer Erkrankung (58;100;118;137;155;170;183).

2.5. Zur Diagnostik

2.5.1. Zur Symptomatologie

Die äußere Erscheinung des Pseudopaget ähnelt verblüffend der des Morbus Paget (2;119;230), was Axhausen ja seinerzeit zu dieser Namensgebung veranlaßt hatte (13). Ihr wohl charakteristischstes Merkmal ist die allmählich zunehmende, mitunter tumorartige (137) Auftreibung des erkrankten Knochenkörpers, der eine gleichmäßige chronisch-entzündliche Neubildung von Knochengewebe zugrunde liegt (13;58;100;105;115;118;119; 137;138;155;170;200;210c;214;219;230). Je nach Lokalisation des Leidens werden dabei beispielsweise die Alveolarfortsätze so verdickt, daß die Patienten ihre Prothese nicht mehr tragen können (155;210c), der Unterkieferrand kann leicht verstrichen sein (118;200), und der Ramus mandibulae ist unter Umständen dermaßen verbreitert, daß kaum noch Kaubewegungen möglich sind (94;118). Im Gegensatz zu dieser hyperostotischen Form einer Osteomyelitis seien hier am Rande Beobachtungen von Thoma und Roemer (138) erwähnt, wo es bei einer chronisch eitrigen Entzündung zum völligen Kieferschwind gekommen sein soll.

Bei der Palpation zeigt die im Allgemeinen deutlich tastbare Schwellung neben einer, besonders zur Zeit eines entzündlichen Schubes ausgeprägten, Druckempfindlichkeit (58;115;118;155;183;210c;219) eine harte Konsistenz (58;100;155;200;210c), wohingegen die operative Freilegung weichen, schwammigen(219) neugebildeten Knochen zum Vorschein bringt (155;219). Unter der Osteophyten-behafteten Oberfläche stellt sich bei der makroskopischen Inspektion anschließend ein strukturloses, sklerosiertes Knochengewebe dar (55;155) ohne eine ausgeprägte Kortikalis oder erkennbare Spongiosabälkchen. Die Markhöhle, endlich, ist durch unregelmäßige Strukturen fibrösen, fettigen Materials verlegt (115). Abfluß von Eiter erfolgt nicht und auch Eiterpünktchen sind meist (137) nicht zu sehen (119;137;219), obgleich Melchior (137) in wenigen Fällen kleinste, oft nur stecknadelkopfgroße, bakterienhaltige Granulationsherde entdecken konnte.

Die Farbe bzw. Durchblutung des kranken Knochenareals wird von den einzelnen Autoren verschieden beschrieben. Während Kopits et al.(115) bei ihren Untersuchungen ausgesprochen blasses Gewebe vorfanden, spricht Kreter (118) von einem normal durchbluteten und Wassmund (219) gar von einem intensiv roten, ausgesprochen stark blutenden Kiefer.

Die den erkrankten Knochen bedeckenden Weichteile bleiben während der latenten Phase des Krankheitsgeschehens weitgehend unbeteiligt (155; 200;219). Sie zeigen höchstens eine geringgradige ödematöse Verdickung (219), sind aber stets gut gegen ihre Unterlage verschiebbar (219). Dies ändert sich jedoch schlagartig mit dem Ausbruch eines akuten Exazerbationsschubes. Als Ausdruck der entzündlichen Natur des Prozesses reagieren sie durch Rötung (13;100;131;214;219), Verhärtung (219) und mehr oder minder mächtiger, schwieliger (137) Verdickung (94;100;118;131;137;155;214;219;). Die regionären Lymphknoten sind geschwollen und schmerzhaft (155;170;219), und in ganz wenigen Ausnahmefällen bildet sich sogar im Mundvorhof oder an der lingualen Kieferfläche eine Fistel, aus der spärlich Eiter abfließt (137;155; 219). Wärmezufuhr, beispielsweise in Form therapeutisch eingesetzter Solluxbestrahlung (118), verschlimmert diese Zustände noch (118;170;) und läßt die begleitenden Schmerzen (7;94;105;118;137;155;170;210c; 214;219) für den Patienten zur Qual werden (170).

2.5.2. Röntgenbefund beim Pseudopaget

Obgleich das Röntgenbild nicht für den Pseudopaget pathognomisch ist (58) und beträchtlich variieren kann (155), darf man es dennoch als relativ charakteristisch bezeichnen (58;105;155;210c).

Gleich auf den ersten Blick findet man den makroskopischen Befund der enormen Knochenaufreibung bestätigt, sowohl des Corpus (118;155;219) als auch des Ramus mandibulae (118,155), die vergrößert und abgerundet erscheinen. Die Verdickung (49b;58;90;103a;105;115;118;119;131;170;200;210c;214;219) des erkrankten Knochengebietes entsteht offenbar durch periostale Neubildung (49b;58;90;103a;105;115;200;210c;219). Dies zeigt ein gewisser Unterschied der Knochendichte der früher vorhandenen Kieferbreite gegenüber dem zusätzlich angebauten Gewebe (155; 219), der nach Meinung Hoppes (103a) auf die Ausbildung vornehmlich radiär orientierten feinspongiösen Knochens zurückzuführen ist, nach Beobachtungen von Smith (200) et al. (155) eher auf die kontinuierlich aufeinanderfolgende Bildung geschichteter, subperiostaler Knochenlagen, die ein zwiebelschalenähnliches (200) Aussehen der Neuformation provoziert. Diese periostale Apposition ist allerdings in dem ausgeprägten Maße lediglich in den Röntgenbildern jüngerer Patienten wahrzunehmen (105;155). Bei ihnen wird daneben im Knocheninneren eine Zone mit sehr feinmaschigen Trabekeln und Strukturen dichten, ungeordneten Knochens beobachtet (58;115;119;155;170;210c), den Panders (155) als "Hyoidknochen" charakterisiert. Mit steigendem Alter hingegen dominiert nicht mehr so die Aufreibung der Läsion (155) sondern vielmehr eine verschwommene (219), strukturlöse (13;55;118;131;155;170; 219) Knochenzeichnung, die durch das Abwechseln örtlicher sklerotischer (55;105;115;131;155;210c) Verdichtungen mit unregelmäßig verteilten osteolytischen (105) Aufhellungen ein fleckiges (119;219), gesprenkeltes (155), wabig wolkiges (13;94;103a;214) bis marmoriertes (103a, 219) Aussehen annimmt (94;100;103a;105;115;118;119;155;170;183;200; 214;219). Nach Ansicht Hoppes (103a) ist dieses Bild Ausdruck des unterschiedlichen Kalkgehaltes der einzelnen Knochenareale, im Gegensatz zu den periostalen Neubildungen, die relativ gleichmäßig kalzifiziert sein sollen (58). Lediglich Smith (200) konnte auch dort kleinste radioluzente Zonen entdecken, die er entweder auf Resorptionsvorgänge oder auf unvollständige Knochenreife zurückführte .

Die verdickte Rinde (58;115;155;210c) des Pseudopaget-Knochens erscheint teils aufgelockert (214), teils geht sie nahtlos in die ehemalige Spongiosa über (119;214), die ebenfalls ihre typische Zeichnung verloren hat, sich nun als unregelmäßig verwaschene Verschattung (131; 219) darstellt und dem Knocheninneren einen massiven Charakter verleiht (155). Stellenweise beobachtet man sogar eine Zerstörung der Markräume, die gleichfalls als strahlendichtere Areale imponieren (115; 200), während der Mandibularkanal im Laufe des Geschehens restlos verschwindet (118;155;219).

Erwähnenswert ist bestimmt noch, daß auch im Röntgenbild keine Sequenzierung beobachtet wird (13;131;183;219), was die Diagnosestellung "Pseudopaget als eine Form der Osteomyelitis" bestimmt nicht erleichtert (219), sondern vielmehr schon an ein Sarkom denken läßt (115).

2.5.3. Histologische Befundbeschreibung

Das histologisch faßbare Substrat gewährt endlich Einblick, wenn auch nicht bindend in die kausale, so doch zumindest in die formale Pathogenese des Pseudopaget (103a;183;219). Obwohl nur ein starres Augenblicksbild erfaßt werden kann, läßt es dennoch eindrucksvoll die Dynamik des strukturverändernden Wechselspiels zwischen Knochenan- und Knochenabbau erkennen (103a;105;138;219). Aber nicht nur allein die pathologische Stärke von Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit als gestaltendes Moment gibt Aufschluß über die Quantität des ursächlichen Reizes, sondern vor allem auch der alternierende Zustand des Knochenmarks (103a). Es ist Ausdruck einer stetigen Reaktions- und Umbaubereitschaft auf eine Noxe hin, die offenbar disseminiert, mit wechselnder Intensität ganze Kieferabschnitte in einem gewissen Reizzustand hält (103a). Nur durch die Tatsache, daß das Knochenmark größtenteils der geringen Toxizität der Erreger widersteht (219) und überall dort, wo ein kleines Knochenbälkchen abstirbt, sogleich mit dem Ab- und Wiederaufbau beginnen kann (219), erklärt sich der entscheidende Unterschied der Osteomyelitis sicca gegenüber der akuten Osteomyelitis (219). Bei dieser erfolgt innerhalb kürzester Zeit (2-3 Wochen) die Nekrose des erkrankten Knochengewebes und erst später, 5-6 Wochen nach Krankheitsbeginn, fängt alsdann die Restauration in den Gebieten an, in denen eingewachsenes Granulationsgewebe den abgestorbenen Knochen bereits hat beseitigen können (119;183;219).

Morphologisch lassen sich in dem Pseudopaget-befallenen Knochenkörper verschiedene Zonen unterscheiden, die allerdings nicht streng voneinander getrennt sind, sondern über einen größeren Kieferabschnitt verteilt, oft ineinander übergehend, vorkommen (103a):

Eine erste Region zeichnet sich durch rege Osteoklastentätigkeit aus zum Abbau des kernhaltigen lamellären Knochens (49b;103a;105;115;155;183;214;219). Das sie umgebende, auffällig fibröse Knochenmark (49b;94;103a,c;105;115;155;214;219) ist von zahlreichen Rundzellen (7;49b;58;105;230), Plasmazellen (7;49b;58;105;230) und Fibrozyten (115;230) sowie gelegentlich diffus von gelapptkernigen Leukozyten durchsetzt (7;35b;49b;58;103a,c;105;115;183;219;230). Es erinnert an ein junges Granulationsgewebe (103a;105), nur daß die herdförmigen Leukozytenansammlungen in ihm gelegene Mikroabszesse kennzeichnen (35b;49b;58;100;103a;105;119;131;155;193b;219).

Ein relativ kernarmes, teilweise ödematös aufgelockertes, fibröses Mark (49b;103a,c;214), das an bereits neugebildeten Geflechtknochen (103a,c;183) grenzt, charakterisiert die zweite Zone (103a). Die Wandungen der benachbarten (105), kleinen, erweiterten (103a;105) Gefäße sind homogen verdickt (103a,c), während die sie umgebenden Fibrillen zum Teil aufgequollen (103a,c), stellenweise sogar kolloidal degeneriert erscheinen (103a). An einigen Stellen ist auch in diesem Stadium noch osteoklastischer Abbau des lamellären Knochens wahrzunehmen (49b;103a;105;183), doch dominieren vielmehr mit Osteoblasten besetzte Osteoidsäume (49b;58;103a;105;183), die auf Knochenanbau hinweisen (103a;105).

In der dritten Zone fällt neben einem mehr oder weniger kernreichen (103a;105), fibrillären Mark eine noch gesteigerte Osteogenese auf (103a;105). Die bereits entstandenen geflechtartigen Knocheninseln (103a,105;183;219) sind rings herum von breiten Osteoidsäumen (103a;105;155;183) und dicht aneinandergedrängten Osteoblasten umgeben (49b;58;103a;105;155;183;214;219), ein Hinweis auf die enorme Anbauaktivität (49b;103a;105;183).

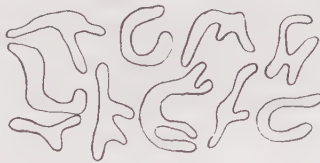
Das vierte Gebiet, endlich, zeigt sowohl geflechtartigen (103a,c;183) als auch lamellären (49b;103a) Knochen gemischt nebeneinanderliegend in einem kernarmen, dicht fibrillären Mark. Beide Knochenarten sind durch, im HE-Präparat blau (49b;103a) erscheinende, zackige und wellige (49b) Linien deutlich gegeneinander abgesetzt (49b;58;103a,c;115;155), die sich jedoch so regellos (58;115;155) durchkreuzen, daß

sie ein mosaikartiges Aussehen des Pseudopagetknochens bewirken (49b; 105;143;155). Sie werden als Zeichen dafür interpretiert, daß hier der Umbau von lamellärem zu bindegewebigem Knochen zum Ende gekommen ist (103a).

Periostnahe Abschnitte, als fünfte und letzte Zone, lassen eine völlige Substitution der Kortikalis durch vorwiegend radiär (103a,c) ausgerichteten, feinspongiösen (103a), neugebildeten Knochen erkennen, eine Beobachtung, die im Widerspruch zu den Ergebnissen Doerr's und Uehlingers (49b) steht. Sie fanden auch hier noch Überreste alten Knochengewebes.

Entsprechend der soeben beschriebenen regionären Einteilung, kann man das mikroskopische Bild des Pseudopaget nach Maßgabe der beobachteten Gewebsarten in vier charakteristische (105) Typen untergliedern (105):

- 1) eine Granulationsgewebe-ähnliche Struktur mit zahlreichen Lymphozyten und Plasmazellen (103a;105).
- 2) nekrotische Herde mit strukturlosem Material (13;58;103a;105;115; 131;219), das histochemisch jegliche oxidative Enzymaktivität vermischen läßt (105).
- 3) Proliferiertes Gewebe bestehend aus gleichmäßig dünnen Trabekeln, die das Aussehen chinesischer Buchstaben imitieren und teilweise einen Osteoblastenbesatz tragen (58;105;183).



- 4) hartes sklerotisches Knochengewebe (55;94;105) mit verengten oder verschlossenen Havers'schen Kanälen, plumpen, knorrigten Knochenbälkchen (49b;105) und einer Mosaikstruktur (49b;105;143;155). Erwähnenswert wäre in diesem Zusammenhang bestimmt noch, daß die chronisch entzündlichen, sich über Jahre hinziehenden Vorgänge auch in den Markräumen schließlich nicht nur zu einer Fibrosierung sondern sogar zu einer Sklerosierung des markbindegewebes führen (94). Zement oder zementähnliche Hyperplasien werden jedoch nirgends entdeckt (7;105).

Etwas verallgemeinernd könnte man zusammenfassen: Typ 4 verschmilzt quasi als Übergangszone mit Typ 2 oder direkt mit Typ 3, während Typ 1 - soweit überhaupt vorhanden - stets am Rande in Typ 3 überfließt (105).

Die histochemischen Befunde unterstreichen diese Differenzierung in verschiedene Gewebstypen und verleihen der Dynamik des Pseudopaget-Prozesses noch in verstärktem Maße Ausdruck (105).

Eine Präparation des erkrankten Knochens mit PAS (Periodic acid Schiff reaction) hat sich als praktisch erwiesen, um speziell den bereits umgebauten, sklerotischen Knochen gegen die benachbarten Gewebstypen abzugrenzen. Dies ist aufgrund seines erhöhten Mukopolysaccharidgehaltes und der damit in Verbindung stehenden Mosaikstruktur möglich (105). Die histologische Beobachtung herdförmiger Gewebsnekrosen wird durch eine positive Lipidreaktion und das Fehlen jeglicher oxidativer Enzymreaktion in diesem Gebiet bestätigt (105), wohingegen sich die wenigen Osteozyten der sklerotischen Knochenmassen, die entlang der Trabekel gelegenen Zellen, die Granulationsgewebe-ähnlichen Strukturen, sowie in besonderem Maße die Osteoklasten als enzymatisch sehr aktiv erweisen (105). Die Leukylaminopeptidase, in erster Linie ein lysosomales Enzym (29), kann häufig in Regionen mit histologisch nachweisbarer Knochenresorption, in vereinzelten Makrophagen, in den die nekrotischen Herde begrenzenden Zellen und außerdem in den Entzündungsinfiltraten beobachtet werden (105), während die saure Phosphatase (ebenfalls ein lysosomales Enzym) (29), letztlich, mit Ausnahme der Osteoklasten und Makrophagen eine gleichbleibend schwache Wirkung zeigt (105).

2.5.4. Blutbefunde

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen pseudopageterkrankter Patienten können allenfalls inform einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (115;183;219), einer gesteigerten Leukozytenzahl (58;115), einem geringgradig angestiegenen C-reaktiven Protein (115) bzw. etwas vergrößerter Ig G-, Ig A- und Ig M-Werte (115) einer leichten Infektion Ausdruck verleihen (24;35b;143;155). Jedoch ist der Blutchemismus, und hierbei sei insbesondere auf die physiologischen Blut-Phosphat- und

Blut-Kalzium-Werte hingewiesen, im Großen und Ganzen gesehen, normal (7;58;69;155;210c). Auch die Urinanalyse zeigt keine Auffälligkeiten (115).

2.5.5. Differentialdiagnose

Die Abgrenzung der Osteomyelitis sicca gegenüber anderen Erkrankungen ist oft nur durch die Biopsie und anschließende gewebliche Untersuchung (58;103b;119;134;155;170;183;200;219) im Verein mit anamnestischen Erhebungen, dem Patientenalter sowie dem Röntgenbefund möglich (103b;155).

Die Schwierigkeiten, die sich beispielsweise bei der Differenzierung chronischer Osteomyelitiden von tumorösen Prozessen (58;103b;131;134;137;170;183;219) oder Systemerkrankungen (103b;170) ergeben, sind bedingt durch die uniforme Reaktion der mineralisierten Anteile des Knochengewebes (103b). Auf diese Weise können sich die völlig differenten Krankheitsbilder aufgrund ähnlicher Umbau- und Umstrukturierungsvorgänge klinisch und vor allen Dingen auch röntgenologisch dermaßen gleichen (103b;134;183;219), daß die für den Patienten so entscheidend wichtige differentialdiagnostische Klärung ausschließlich durch die Probeexzision erfolgen kann (58;103b;134;155;170;200;219). Hierbei können schließlich die beim Pseudopaget vorhandenen Entzündungszeichen den Ausschlag geben (155;170;219).

- mit ausgesprochener Knochenproduktion und Transformation von lamellärem in geflechtartigen Knochen, wie im Rahmen der Osteomyelitis sicca beobachtet, gehen sich diffus ausbreitende, osteogene, knochenbildende Sarkome (58;103b;131;134;137;155;170;219) oder, in lokalisierter Form, Osteoid-Osteome einher (103b;170;183;219).
- Ausgesprochen selten und dann auch nur biotisch möglich ist die Abklärung einer osteoplastischen Carzinometastase, bei der das Perioost durchbrechende Tumorzellen die Knochenneubildung anregen (103b;134).
- Und auch bei der Manifestation von system- oder anlagebedingten Erkrankungen (103b), wie der Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen)(103b;170) oder der Osteodystrophia deformans juvenilis (Uehlinger)(105;135;155) bzw. des Morbus Paget (103b;118;155;170;183;219), bringen erst die histologischen Befunde, speziell das geringere Ausmaß von Entzündungszeichen, die Lösung der differentialdiagnostischen Problematik (103b;118;155;170;183;219).

Die Abgrenzung des Pseudopaget gegenüber den beiden noch chronischer verlaufenden Osteomyelitiden, hingegen, kann schon problematischer sein (155):

1. "Die sklerosierende Osteomyelitis mit feinmaschiger Trabekelstruktur"(155) tritt jedoch vorwiegend bei älteren Patienten (50) und dann ausschließlich in zahntragenden Kieferabschnitten auf. Außerdem fehlt bei ihr, als Hauptunterscheidungsmerkmal, die ausgeprägte periostale Knochenapposition (155;219).
2. Die "ausgesprochen dicht sklerosierende Osteomyelitis"(155), letztlich, beschränkt sich ebenfalls auf das Corpus mandibulae und läßt meistens jegliche klinischen Symptome wie Schmerzen, eine Verdickung des Knochens (155;219), akute Exazerbationsschübe, sekundäre Sequestrationen oder auch Eiterungen vermissen (155). Obendrein sind bei ihr Hyperzementosen an den Zähnen sowie die Bildung zementähnlichen Knochens möglich (7;155), eine Beobachtung, die beim Pseudopaget nicht gemacht werden kann (7;105).

2.6. Zur Therapie

Geht man zunächst einmal davon aus, daß der Pseudopaget irgendwann ausheilt (94;219) - es liegt dann ein Endzustand vor, der sich im ersten Moment von deformierenden Osteopathien anderer Genese, wie beispielsweise dem Morbus Paget, sowohl klinisch - röntgenologisch als auch histologisch u.U. kaum unterscheidet (94) - so wird man sich, wenn überhaupt therapeutisch eingegriffen werden soll (94;219), auf eine modellierende Abtragung der hypertrophen Knochenmassen beschränken (7;94).

2.6.1. Medikamentöse Therapie

Die an Pseudopaget leidenden Patienten suchen den Arzt jedoch nicht erst nach Ausheilung des Prozesses auf, sondern erwarten bereits früher Hilfe, beispielsweise wenn die akuten Exazerbationen zu unerträglichen Schmerzen mit Schluckbeschwerden und Kieferklemme führen (94). Diesem Geschehen steht man bisher allerdings therapeutisch noch recht machtlos gegenüber, denn die entzündlichen Schübe lassen sich zum

einen kaum verhindern (94;101) und zum anderen selbst mit einer Sulfonamid- (183;214) oder hochdosierten antibiotischen Therapie (94;183), unterstützt durch allgemein antiphlogistische Maßnahmen (94;134) und eventuell Ultrakurzwellenbestrahlung (219) bzw. Röntgenbestrahlungen mit Entzündungsdosen (94;119;155;183;219), zumeist nur langsam beeinflussen (94). So bietet beispielsweise der antiphlogistische, antiallergische und antitoxische Effekt des Kortisons oder Prednisons, nach den Erfahrungen Luhrs (134) et al. (94), in Verbindung mit einer gezielten antibiotischen Therapie in der Tat aussichtsreiche Chancen, eine frische Exazerbation rasch zu kupieren; jedoch soll das Bestreben ja dahingehend sein, das erneute Aufflackern des Prozesses zu verhindern (94;134). Gewisse Möglichkeiten scheinen sich in dieser Hinsicht durch die Langzeitpenicilline zu eröffnen (94): Man kann immer wieder beobachten, daß das osteomyelitische Geschehen unter Kontrolle zu halten ist und zumindest klinisch abklingt, solange eine zweckentsprechende Therapie mit Antibiotika und Kortikosteroiden läuft (7;94). Wird die Behandlung abgesetzt, so läßt der nächste Schub häufig nicht all zu lange auf sich warten (94).

Die Langzeitpenicilline spielen bei der Prophylaxe der Folgeerscheinungen des rheumatischen Fiebers eine bedeutende Rolle. Dubost (53) gelang der Nachweis, daß die mittlere Rezidivrate dieser Krankheit durch eine Penicillin-Dauertherapie von 11,5% auf 0,5% gesenkt werden kann. Die Pathogenese des rheumatischen Fiebers ist im Einzelnen noch nicht restlos geklärt (94;163). Daß hämolytische Streptokokken der Gruppe A eine wesentliche Rolle spielen, gilt heute als gesichert (94;163). Die kausale Genese des Pseudopaget mit seiner besonderen Immunitätslage, liegt mindestens noch ebenso im Dunkeln (94;134;214). Da sich jedoch in einem hohen Prozentsatz der Fälle gleichfalls Streptokokken nachweisen lassen (94;214), und da es sich fast ausnahmslos um jugendliche Patienten handelt (24;58;94;143;155;193a), läßt sich zumindest ein ähnlicher Infektionsmechanismus vermuten (94). Damit soll jedoch keinesfalls gesagt sein, daß der Pseudopaget in den rheumatischen Formenkreis eingeordnet werden kann (94). Da Streptokokken zumeist penicillinempfindlich sind (94), bietet sich also eine Penicillin-Dauertherapie des Pseudopaget nach diesen Überlegungen geradezu an. Mit der Gabe eines Langzeitpenicillins in Verbindung mit Elestol konnte Heidsieck (94) bisher bei zwei Patienten gute Erfolge erzielen. Beide blieben nach Beginn der Behandlung rezidivfrei.

Langzeitpenicillin = Tardocillin 1200 (Wirkungsdauer etwa 3-4 Wochen pro Injektion).

Elestol - ein antiphlogistisches, ödemhemmendes Präparat, das erwiesenermaßen (94) gut vertragen wird. Es enthält Prednison, Aspirin und Resochin (3-4 Drg./Tag über 8 Wochen nach dem letzten entzündlichen Schub und gegebenenfalls später nochmals wiederholen).

Jedoch ist noch nicht geklärt, über wie lange Zeiträume diese Dauerbehandlung durchgeführt werden sollte (94). Kopits et al. (115), hingegen, schlagen eine antibiotische Behandlung - beispielsweise 4 mal 5 mg/kg Körpergewicht/Tag Clindamycinphosphat i.v. über 2 Wochen - im Anschluß an einen operativen Eingriff vor.

2.6.2. Zur chirurgischen Therapie des Morbus Pseudopaget im Gesichtsreich

Über den Wert eines chirurgischen Vorgehens sind die Wissenschaftler allerdings geteilter Meinung.

Während Kopits (115) et al. (58;170;210c;147) grundsätzlich Vorteile darin sehen, beispielsweise weil nicht nur Erleichterung geschafft, sondern auch gut vaskularisiertes Gewebe wieder freigelegt und mit lebendigen Strukturen in Kontakt gebracht wird, indem man den nekrotischen Knochen entfernt (115), raten Heidsieck (94) et al. (17;131;134;155;183;219) von lokal operativen Eingriffen, solange es der Verlauf irgendwie gestattet, ab, da mit ihrer Hilfe keine besseren Heilerfolge zu erzielen seien (17;80;94;134;155;187).

Ausnahmen hierbei stellen jedoch die Probeexzision zur differentialdiagnostischen Klärung des Krankheitsgeschehens (131;183;219) sowie die Elimination möglicher odontogener bzw. tonsillärer (118;170) Infektionswege dar (49b;170;200).

Außerdem gibt es immer wieder Fälle, die zu einem aktiven Vorgehen zwingen, weil dem Patienten ein weiteres Zuwarten einfach nicht zugemutet werden kann (94). Wenn die Osteomyelitis sicca, beispielsweise wie in einem von Heidsieck (94) beschriebenen Fall, zu einer fast tumorösen Auftreibung des Kiefers geführt hat, die selbst in den symptomfreien

Intervallen kaum noch ausreichende Kaubewegungen zuläßt, und der Verlauf zeigt, daß der Prozeß trotz intensiver antibiotischer und anti-phlogistischer Therapie ständig rezidiert, so sollte man sich nach Ansicht mancher Wissenschaftler (94;119) nicht scheuen, eine subperiostale Kieferresektion vorzunehmen. Zum einen würden die Kranken auf diese Art und Weise schlagartig von ihrem Leiden befreit (94), zum anderen sei insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, mit einem periostalen Regenerat zu rechnen, so daß sich rekonstruktive Maßnahmen u.U. sogar erübrigten (94). Eine anschließende kieferorthopädische Nachsorge sei hingegen obligatorisch (94).

3. Fallberichte der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie Mainz

3.1. Kasuistischer Bericht eines Falles von Morbus Paget

Krankengeschichte: B.A.

geb.: 21. September 1922

Der Patient suchte erstmals am 1. März 1973 die ZMK-Klinik der Universität Mainz auf.

Familienanamnese:

Abgesehen davon, daß seine älteste Schwester an einem Magenkarzinom verstorben war, bot die Familienanamnese keine Besonderheiten.

Eigenanamnese:

Auch die Eigenanamnese des Patienten informierte lediglich über die Kinderkrankheiten, Masern und Mumps. Const war der Patient, nach eigenen Angaben, nie ernsthaft krank, leidet nicht an Diabetes, Epilepsie oder sonstigen bedrohlichen Zuständen, und auch Allergien seien bei ihm nicht bekannt. Allerdings habe er einen recht beträchtlichen Nikotin- (20 Zigaretten/Tag) und Alkoholkonsum (6-8 Flaschen Bier/Tag).

Verlauf:

Im Alter von 8 Jahren wurden erstmalig Veränderungen im Kieferbereich Herrn B.'s beobachtet. Im Gegensatz zur rechten Seite vollzog sich links kein Zahnwechsel. Daraufhin wurde der Patient im zahnärztlichen Institut der Universität Frankfurt vorgestellt. Man extrahierte ihm sämtliche Milchzähne im linken Ober- und Unterkiefer mit dem Erfolg einer erheblichen linksseitigen Maxillaeiterung. Eine sich anschließende Operation in der Universitätsklinik Gießen brachte jedoch keine Beschwerdebeseitigung, und man wandte sich insofern weiterführend an die "Westdeutsche Kieferklinik Düsseldorf". Auch hier bewirkten zwei weitere chirurgische Eingriffe, modellierende Osteotomien zur Beseitigung der enormen Unterkieferaufreibung, aus der Sicht Herrn B.'s keine Besserung der Eiterung; allerdings wurde eine Diagnose der Krankheit gestellt: "Ostitis ossificans (Morbus Paget)". Man führte die pathologischen Veränderungen, die wie gesagt auch chronische Wucherungen des Knochens umfaßten, auf die zahlreich im Ober- und Unterkiefer vorhandenen retinierten Zähne zurück, und hoffte, daß diese sich nach der Extraktion völlig verlören. Allerdings wollte man mit dem weiteren Entfernen der Zähne noch so lange warten, bis sich die Reizungen im Munde gegeben hätten, um anschließend einen ungestörten Heilungsverlauf zu erzielen.

Während des Krieges bildete sich eine Fistel nach extraoral aus, die in Heidelberg behandelt wurde. An gleicher Stelle wurde nochmals eine intraorale Operation, nun mit nach Meinung des Patienten positivem Ergebnis, durchgeführt sowie, etwas später, ein chirurgischer Eingriff in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik.

Nach Ende des Krieges, 1952, wurde Herrn B. der obere linke Eckzahn entfernt, was den Prozeß im Oberkiefer entgültig zur Ruhe kommen gelassen habe. An Stelle dessen bereiteten ihm ab 1971 die retinierten Zähne im Unterkiefer Schwierigkeiten, wobei plötzlich Ende Februar 1973 zusätzlich eine stetig größer werdende Schwellung im Mundboden auftrat. Aufgrund der begleitenden Schmerzen suchte Herr B. zunächst seinen Hauszahnarzt auf, der die sofortige Überweisung in die Klinik veranlaßte, und stellte sich am 1. März 1973 erstmals in der Universitätsklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie Mainz vor. Der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten waren zu diesem Zeitpunkt zufriedenstellend, Haut und sichtbare Schleinhäute waren gut durchblutet, es bestanden kein Ikterus, keine Exantheme, keine Ödeme und auch Herz und Lunge fanden sich bei der grob klinischen Untersuchung ohne pathologischen Befund.

Tp								Tp								
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8
Tp								Tp								

Tp = Teilprothese

f = fehlt

auf der linken Schädelkalottenhälfte allerdings konnte man mehrere taubeneigroße, knochenharte, der Schädeldecke fest aufsitzende Erhebungen tasten, während sich die linke Mandibelseite selbst so stark aufgetrieben darstellte, daß die gesamte linke Gesichtshälfte gegenüber der rechten vergrößert erschien.

Sowohl extra- als auch intraoral ließ sich im Mundboden bei regio 33 eine fluktuierende palpationsempfindliche Schwellung wahrnehmen, die als Mundbodenabszeß diagnostiziert wurde. Doch daneben fielen bei der intraoralen Inspektion der insgesamt aufgetriebene linke Unterkiefer auf, eine stark gerötete Gingiva, zwei Wuzelreste auf dem Alveolarkamm in regio 36, sowie ein stark kariös zerstörter 37. Im Oberkiefer hingegen stellte man fest, daß der Processus zygomaticoalveolaris im Begriff war, sich abzustößen, und dem zufolge der blanke, an seiner Oberfläche grau-grünliche Knochen zu sehen war.

Die Diagnose lautete Verdacht auf Ostitis ossificans, Osteomyelitis und Mundbodenabszeß.

Herr E. wurde sofort stationär aufgenommen, um ihm als Erstes einmal in Kurznarkose den Abszeß zu inzidieren und zu drainieren. Die im Anschluß daran veranlaßten Urin- und Blutuntersuchungen zeigten, abgesehen von einer leichten Erhöhung der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten zu Lasten der Lymphozytenkonzentration und stark erhöhten BSG-Werten ausschließlich im ormbereich liegende Daten.

In den nächsten Tagen jedoch ging die akute Phase der Entzündung unter reichlichem Abfluß von Eiter sowie unterstützt durch 4x2 Kps. täglich Dichlor-Stapenor so schnell zurück, daß sich bereits nach einer Woche die BSG-Werte des Patienten vollkommen normalisiert hatten, und kaum mehr Sekret aus der Inzisionswunde abgesondert wurde. Mikrobiologische Untersuchungen hatten in der Zwischenzeit in diesem vergrünende Streptokokken sowie einen Staphylokokkus albus nachgewiesen, was die Richtigkeit der Antibiotikumwahl (Dichlor-Stapenor, ein Penicillinase-resistentes Nioxacillin, das insbesondere gegen "resistente" Staphylokokken wirksam ist (113;121) noch bestätigte. Nachdem die Röntgenkontrolle (Orthopan;Ok-,Ok-Panoramix;Ok-schräg lateral links;Schädel seitlich;Zahnfilme Ok;Aufbiß) allerdings abgesehen von multiplen retinierten Zähnen in regio 33, 36 und 38, sowie wurzelresten in regio 37, über osteomyelitische Bezirke im gesamten oberen Anteil des linken horizontalen Unterkieferastes aufklärte,

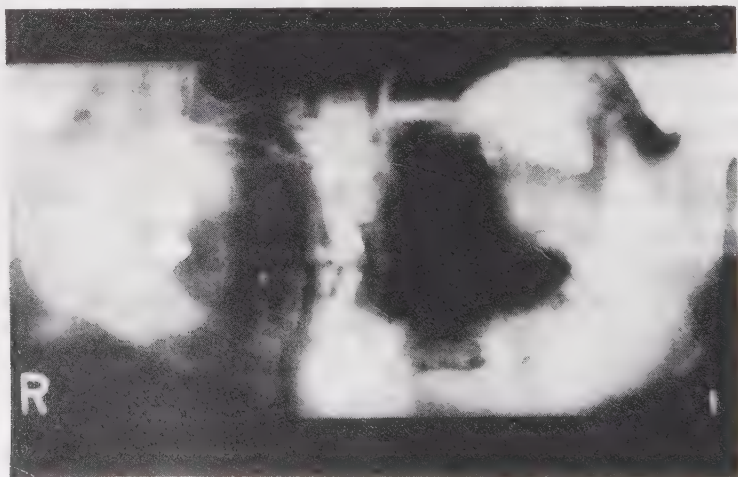


Abb.1 (Orthopantomogramm: Ausgeprägte Knochenverdichtung und Verbreiterung im Bereich des horizontalen und aufsteigenden Unterkieferastes links, vereinzelt auch osteolytische Bezirke. Starke Knochenverdichtung im Bereich des linken OK mit Veränderungen am Kieferhöhlenboden.

plante man für den 12. März 1973 eine Revision des gesamten linken Unterkiefers in ITN.

Nach Extraktion des tief zerstörten Zahnes 37 und Entfernung der mesialen Wurzelreste 37 wurde von regio 38 bis 31 lingual und bukkal zur Freilegung der retinierten Zähne 33, 36 und 38 aufgeklappt. Um die im Röntgenbild sichtbaren osteolytischen Bezirke im Bereich des horizontalen Kieferastes links sicher zu entfernen, entschloß man sich, noch in gleicher Sitzung eine kastenförmige Osteotomie von 31 bis 38 durchzuführen. Hierbei war es aufgrund der Dicke des Knochens unmöglich, den präparierten Knochenbezirk in toto herauszulösen. Man war vielmehr gezwungen, ihn nochmals in der Längsrichtung zu trennen, um anschließend isoliert einen bukkalen und einen lingualen Anteil abzutragen. Proben dieses entnommenen Knochens sandte man später zur pathohistologischen Untersuchung sowohl an die Mainzer als auch an die Züricher Pathologie.

Nach Glätten der Knochenränder, Exzision entzündlich veränderter Gingivaareale und gleichmäßigem Auftragen eines Jodoformpulvers auf die gesamte Knochenläsion, wurden die Wundränder adaptiert und verschlossen. In regio 33 und 37 legte man abschließend zwei Jodoformgazestreifen ein, die regelmäßig, alle zwei Tage, gewechselt werden sollten.

Unter weiterer Medikation von 4x2 Kps./Tag Dichlor-Stapenor gestaltete sich der postoperative Heilungsverlauf vollkommen komplikationslos. Auch die postoperative Blutuntersuchung zeigte keine Besonderheiten. Bereits am 21. März konnte Herr B. aus der stationären Behandlung entlassen werden. Lediglich im Bereich einiger Gingivadehiszenzen war es noch notwendig, ZnO-Anästhesiestreifen einzulegen, und man bat um regelmäßiges Erscheinen zu ambulanten Kontrolluntersuchungen.

Erwähnenswert ist bestimmt noch, daß man auf den oben angesprochenen Röntgenkontrollaufnahmen ebenfalls eine enorme Verbreiterung und Aufreibung des gesamten linken knöchernen Schädel skeletts wahrnehmen konnte, eine Folge des Morbus Paget.

Das Untersuchungsergebnis vom 4. Januar 1974 des zur pathohistologischen Untersuchung eingesandten Knochengewebes beschrieb einen soliden Knochen mit ausgeprägter Breccienstruktur, d.h., es fand sich ein ineinander verzahntes Gemisch lamellärer Tafel- und Havers'scher Osteonen mit stark verkalkten Faserknochenarealen. In Regionen ausgeprägter Entkalkung war es zur Lockerung der Verbindung und zur Ausbildung irregulärer Spalten gekommen. Die einzelnen Faserknochenbälkchen zeigten vielfach ausgewei-

tete leere Howship'sche Lakunen, während die ganz spärlich vorhandenen, vielgestaltigen, eher schlanken Markräume ein angiomatöses Faserwerk enthielten, das gelegentlich zusätzlich lympho-plasmazelluläre Infiltrate aufwies. Sie waren teilweise mit Osteoid ausgekleidet.

Das ganze sich darstellende Strukturbild erinnerte zwar an die Mosaikstruktur bei der Osteodystrophia deformans Paget, doch entschied sich Prof. Dr. E. Uehlinger vom Pathologischen Institut der Universität Zürich bei der differentialdiagnostischen Abklärung der Erkrankung für die Diagnose "Pseudopaget".

In der Folgezeit war Herr B. von seiten der Operation im linken Unterkiefer beschwerdefrei, und es ging ihm zunächst auch ansonsten gut. Im Mai 1973 bestand kurzfristig erneut eine Schwellung im Bereich der linken Mandibel sowie die Ausbildung einer Fistel in regio 21 und 11, aus der Eiter abfloß. Nachdem man jedoch mit Cillimycin, einem Lincomycinpräparat(113), sowie Hexoralspülungen behandelte, klang die Entzündung wieder vollständig ab (7.6.73). Erst Anfang Oktober 1973 bemerkte der Patient von Neuem eine leichte Schwellung, nun im Bereich des linken Oberkiefers, sowie Schmerzen in der Umschlagfalte dieser Region. Es wurde für den 29.10.73 eine stationäre Aufnahme zur operativen Revision vereinbart. Bezüglich des Allgemeinbefundes hatte sich bei Herrn B. nichts geändert. Extraoral fiel nach wie vor eine, nun aber nicht mehr druckschmerzhaft, Schwellung im Bereich des linken Unterkiefers sowie, etwas diskreter, in der Wangenregion auf. Der Befund an der Schädelkalotte hatte sich insgesamt nicht gewandelt.

Abgesehen von der weitgehend reizlosen Narbe im Bereich des linken Corpus mandibulae fiel bei der intraoralen Inspektion ein etwa erbsgroßer Knochensequester in regio 37 sowie ein fast walnußgroßer, schwarz verfärbter, leicht mobiler, fötider Knochensequester in regio 25,26 auf. Die Diagnose lautete: "Sequestrierende Osteomyelitis im Bereich des linken Ober- und Unterkiefers bei bestehendem Morbus Paget."

In Lokalanästhesie wurde am Tage nach der stationären Aufnahme des Patienten der Knochensequester im Unterkiefer mit einem scharfen Löffel entfernt, und es gelang ebenfalls, den wesentlich umfangreicheren nekrotischen Bezirk des Oberkiefers mit Hilfe eines Luehrs in toto abzupräparieren. Beim anschließenden Auskratzen der Wunde mit dem scharfen Löffel zeigte sich, daß im linken Oberkieferbereich lediglich noch eine Restkieferhöhle bestand. In Anbetracht der erheblichen Infektion des Wundge-

bietes, aufgrund derer so und so nicht mit einer primären Heilung zu rechnen gewesen wäre, verzichtete man auf einen sofortigen Wundverschluß und tamponierte mit einer Jodoformgaze.

Der postoperative Heilungsverlauf gestaltete sich so komplikationslos, daß der Patient bereits nach sechs Tagen mit der Aufforderung zu regelmäßigen ambulanten Kontrollbesuchen entlassen wurde. Die Operationswunde war völlig reizlos, und ebenfalls eine abschließende Blutuntersuchung zeigte ausschließlich im Normbereich gelegene Daten.

In der Folgezeit wurde Herr B. nicht mehr ernsthaft krank, sondern blieb weitgehend beschwerdefrei. Mitte Januar 1974 nahm man ihn dennoch erneut stationär auf, um die von der Sequestrotomie im Oberkiefer verbliebene Perforation zur Kieferhöhle plastisch zu decken. Sowohl bezüglich des Allgemein- als auch des sonstigen extra- und intraoralen Befundes hatte sich seit dem vergangenen Klinikaufenthalt keine Wandlung zum Negativen hin vollzogen. Lediglich in regio 25 bis 27 fiel die besagte reizlose, narbig eingezogene Mund-Antrum-Verbindung auf.

Ein zunächst angefertigtes Differentialblutbild samt Elektrolytbestimmung ließ keinerlei Auffälligkeiten erkennen.

Am 21. Januar 1974 wurde in ITN versucht, die Perforation mittels eines bukkal gestielten Schleimhautlappens plastisch zu decken. Allerdings schien das gesamte Gewebe derart narbig induriert, daß die Präparation sehr schwierig war. Bei der Ausräumung der linken Kieferhöhle fiel ihre massive Ausfüllung mit Knochenmasse auf. Man entnahm eine Probeexzision, legte ein Nasenfenster an und entschloß sich, aufgrund der starken diffus aus dem Gewebe laufenden Blutung zuletzt noch, die Kieferhöhle auszutamponieren. Anschließend erfolgte der Nahtverschluß mit Rückstichnähten.

Das Ergebnis der pathologischen Untersuchung im Pathologischen Institut der Universität Mainz (Dir.: Prof.Dr. Thoenes) festigte diesmal die Diagnose "Ostitis deformans Paget". In dem eingesandten kompakten Knochengewebe waren reichlich unregelmäßig angeordnete Kittlinien, jedoch an keiner Stelle Osteoblasten oder -klasten nachzuweisen. Anhaltspunkte für Malignität oder Spezifität des Geschehens konnten nicht gefunden werden. Die postoperative Blutuntersuchung zeigte ausschließlich physiologische Werte.

Herr B. wurde nun eine Woche lang mit 3x2 Drg./Tag Reparil sowie für drei Tage mit 2x1 Amp. Mergacillin forte i.m., im Anschluß daran neun Tage lang mit 3x1 Tbl./Tag Beromycin mega (Oralpenicillin 113) behandelt

Daneben spülte man mit H_2O_2 . Am vierten postoperativen Tag entfernte man die Tamponade. Es lagen reizlose intraorale Wundverhältnisse vor, und alles schien komplikationslos zu verheilen. Drei Tage später bemerkte man allerdings zentral eine neue etwa erbsgroße Perforationsstelle, die man zwar zum Teil auf die narbigen Veränderungen der gesamten linken Wangenschleimhaut zurückführte, zum anderen aber auch darauf, daß Herr B. weder die verordnete Ruhigstellung im Bereich der linken Kieferhöhle strikt befolgt noch seine Nahrung auf die empfohlene flüssige Kost beschränkt hatte. Die übrige Wunde verheilte weiterhin komplikationslos, so daß kurze Zeit später die Fäden entfernt werden und der Patient aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte (1.2.74). Erneut forderte man Herrn B. zu regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchungen auf und schlug ihm den Verschluß der Mund-Antrum-Verbindung durch einen Palatinalschwenklappen im Oktober des gleichen Jahres vor. Um jedoch zwischenzeitlich das lästige Auslaufen von Flüssigkeit über die Nase zu verhindern, wurde der Oberkieferersatz Herrn B.'s im Sinne einer Defektprothese erweitert.

Der Patient blieb in der Folgezeit weiterhin gesund, doch fühlte er sich dennoch durch das Restloch im linken Oberkiefer so belästigt - an dieser Stelle würden sich häufig Entzündungen und schmierige Beläge bilden - daß er sich gegen Ende des Jahres 1975 zur Deckung des Defektes meldete.

Bei der intraoralen Inspektion am 8. Dezember 1975 entdeckte man, abgesehen von der besagten Perforationsstelle - mit jedoch völlig reizloser Umgebung -, keine Besonderheiten. Auch sonst ging es dem Patienten gut, sein Hb-, Hk-, und Elektrolytwerte entsprachen der Norm, seine BSG-Werte hingegen waren leicht erhöht (15/30).

Der Verschluß der Mund-Antrum-Perforation war für den 16. Dezember 1975 vorgesehen. In Lokalanästhesie (extraoral: For. infraorbitale; intraoral: For. pal. maj.; Infiltration der vestibulären Weichteile) umschneidet man zunächst die Perforation in regio 26/27, ehe man mit der Präparation eines Mucoperiostlappens begann. In der infolge des Morbus Paget stark verkleinerten Kieferhöhle wurde sodann die polypöse Schleimhaut exkochleiert, und nochmals das Nasenfenster auf seine ausreichende Größe hin kontrolliert. Nun wurden die Wundränder angefrischt, das Mucoperiost des Alveolarfortsatzes zum Aufstellen der Wundränder eleviert und schließlich vier Periostnähte angelegt, wobei die Wundränder sorgfältig aufgestellt wurden, ehe man sie adaptierte und miteinander verknüpfte.

Bereits am Tage vor dem chirurgischen Eingriff hatte man mit der antäbiotischen Abdeckung des Patienten begonnen gehabt. Diese Therapie sollte mit 1x1 Kps. tgl. Vibramycin für weitere neun Tage fortgesetzt werden. Am siebten postoperativen Tag bildete sich jedoch trotz der intra operationem umfangreich durchgeführten Narbenmobilisation, der sorgfältig durchgeführten Periosträhte sowie der anschließenden regelmäßigen Wundkontrolle und Wundtoilette eine Dehiszenz im distalen Anteil des einge-lagerten Mucoperiostlappens. Der Versuch, sie mittels Sekundärnaht zu beseitigen, mißlang.

Es wurde zwar für Ende Januar 1976 ein nochmaliger Versuch der plasti-schen Deckung geplant, dann jedoch nicht durchgeführt. Herr B. wandte sich nämlich erst im August 1979 erneut an die Mainzer Universitätsklinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde, als er einen mit beträchtlichen Schmerzen verbundenen Sekretstau in der linken Kieferhöhle bemerkte. Zu-nächst durch seinen Hauszahnarzt verordnete Bestrahlungen hatten zu kei-ner Besserung geführt, während im Anschluß daran die Einnahme eines Penicillinpräparates rasch positive Wirkung gezeigt hatte.

Bei der intraoralen Inspektion stellte man eine geringgradige Rötung der Mund-Antrum-Verbindung sowie der linken Rachentonsille fest.

Man vermutete eine Superinfektion der linken Kieferhöhle bei bestehendem Morbus Paget und verordnete Herrn B. 4x1 Tbl. Beromycin mega täglich, spülte die erkrankte Kieferhöhle und entfernte - als Nebentbefund - den nicht mehr erhaltungswürdigen Zahn 12. Darüber hinaus veranlaßte man eine ganze Reihe spezifischer Untersuchungen. Doch sowohl das angefer-tigte Differentialblutbild einschließlich einer Elektrolytbestimmung als auch die Urinanalyse zeigten ausschließlich physiologische Werte. Hierbei waren insbesondere die im Normbereich gelegenen Werte,

- alkalische Serumphosphatase (N: 60-170 mU/ml) - 163 mU/ml
- Kalzium im Serum (N: 4,3-5,5 mval/l) - 4,55 mval/l
- Natrium im Serum (N: 135-145 mval/l) - 139 mval/l
- Kalium im Serum (N: 3,5-5,2 mval/l) - 4,8 mval/l
- Hydroxyprolinausscheidungsrate im Urin 18,5 mg/24 Std.
- Kalziumgehalt des Urins (N: 6- 17 mval/d) - 10,1 mval/d ,
von Bedeutung.

Eine Antroskopie der noch bestehenden Restkieferhöhle, hingegen, offen-barte eine leicht blutende Stelle in ihrem rechten oberen Pol, während aus den angefertigten Röntgenaufnahmen (Nasennebenhöhlen-, Schädelbasis-

aufnahme) ein exzessiver Knochenumbau, eine Sklerosierung und Auflockerung des linksseitigen Unter- und Oberkiefers sowie der temporalen Basis abzulesen war (Abb.: 2).

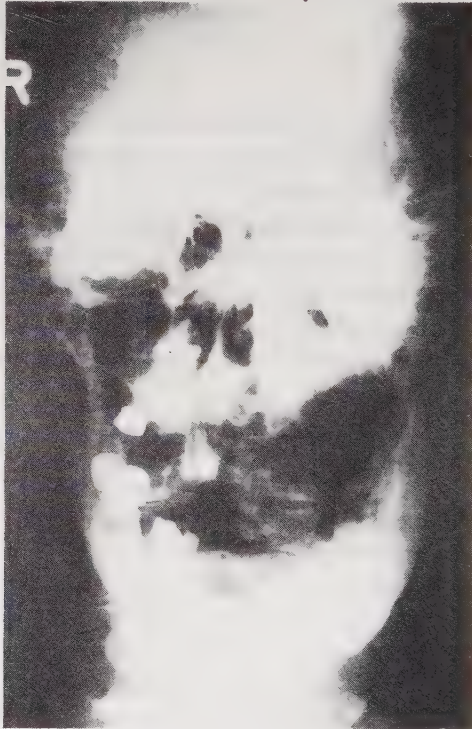


Abb.2: Röntgenaufnahme Schädel - PA.

Die Aufnahme läßt die starke Verdickung des gesamten linken Unterkiefers mit einer dichten Verschattung erkennen. Intensive Knochenverdichtung auch im linken Oberkiefer mit Ausfüllung der linken Kieferhöhle und Beteiligung der temporalen Basis.

Als abschließende Untersuchung unterzog sich Herr B. einer Ganzkörperskelettszintigraphie, in der ein deutlich vermehrter Knochenumbau im Bereich der linken Kieferhöhle nachgewiesen wurde. Ob es sich nun allerdings um postoperative oder aber um entzündliche Veränderungen handele, konnte nicht entschieden werden.

Das übrige Skelettsystem kam regelrecht zur Darstellung. Der Zustand Herrn B.'s hatte sich unter der erwähnten Therapie zusehends verbessert gehabt. Sollte jedoch in der Zukunft nochmals blutiges Sekret bei ihm ausfließen, so ist für diesen Fall eine Sinuskopie in Lokalanästhesie mit einer Probeexzision geplant. Darüber hinaus wurden mit dem Patienten bereits antero—posteriore und seitliche Zielaufnahmen des cranio-cervicalen Überganges sowie ein antero-posteriore Tomogramm des Mittelf Gesichtes bis zur mittleren Schädelgrube zur Beurteilung der Nervkanäle vereinbart. Schmerzen bestanden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung nicht.

3.2. Kasuistischer Bericht eines Falles von Pseudopaget

Krankengeschichte: G.K.-H.

geb.: 27. September 1936

Zur Anamnese:

Im Herbst 1966 bemerkte der Patient, G.K.-H., erstmalig eine leichte Schwellung sowie starke Schmerzen im Bereich seiner rechten Wange und begab sich daraufhin in ärztliche Behandlung.

Familienanamnese:

Abgesehen davon, daß sein Vater an einem Kehlkopfkarzinom operiert worden war, beinhaltete die Familienanamnese nichts Besonderes.

Eigenanamnese:

Auch die Eigenanamnese informierte lediglich über eine Pneumonie im Jahre 1944 sowie eine Tonsillektomie zwei Jahre darauf.

Verlauf:

Zunächst wurden 1966 im rechten Unterkiefer mehrere Zähne extrahiert, doch dies brachte ebenso wenig Besserung wie eine anschließende intra-orale Inzision. Man entschloß sich im Februar und nochmals acht Monate später, im Oktober 1968, dazu, eine Revision von extraoral vorzunehmen, die zur Diagnose "chronische Osteomyelitis" führte. Der Patient wurde mit mehreren Antibiotika, unter anderem mit Ledermycin und Fucidine, behandelt. Jedoch stellte sich nach einer kurzen Periode der Besserung bereits im darauffolgenden Februar (1969) erneut eine Schwellung der rechten Kieferhälfte mit konsekutiver Kieferklemme ein, die den Patienten nun im Wechsel mit Schmerzen in dieser Region quälten. Bis zum Sommer 1971 setzte Herr G. die Antibiotikatherapie fort und unterzog sich anschließend im November des gleichen Jahres sowie im Februar des folgenden nochmals zwei Kontrolluntersuchungen. Behandelt wurde in dieser Zeit nicht mehr, denn der Patient fühlte sich weitgehend beschwerdefrei. Erst im Juli 1972 beobachtete er wiederum eine Schwellung der rechten Wange neben einer zunehmenden Kieferklemme. Er stellte sich deswegen im Oktober 1972 in der Kieferchirurgischen Klinik der Universität Mainz vor und wurde eine Woche später stationär aufgenommen.

Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient in ordentlichem Allgemein- und Ernährungszustand. Die Leber schien leicht vergrößert und amyloidotisch verändert - vom Hausarzt sollte bereits ein Leberschaden festgestellt worden sein - und ein Allergietest ergab eine Chloramphenicolun-

verträglichkeit. Die Gesichtshaut des Patienten war im Ganzen vor allem aber im Bereich und unterhalb des rechten Unterkiefers mit mehreren linsengroßen Pickeln und Pusteln übersät (Folliculitis barbae). Die Weichteile über dem rechten Unterkiefer waren geschwollen aber nicht druck-schmerzhaft. Eine Lymphknotenschwellung bestand nicht.

Intraoral schien der horizontale Unterkieferast ebenfalls etwas aufgetrieben, doch die ihn bedeckende Schleimhaut war wie in der gesamten übrigen Mundhöhle gut durchblutet und reizlos.

8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8	f = fehlt
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8	c = Karies

Die gleich zu Beginn des stationären Aufenthaltes veranlaßte Urin- und Blutuntersuchung zeigte keine besonderen Auffälligkeiten. Lediglich die stabkernigen neutrophilen Granulozyten schienen auf Kosten der segmentkernigen etwas erhöht, und ebenfalls die Monozytenzahl lag über dem Normbereich.

Patientenwerte:		Normbereich:	
Leukozyten	5200/mm ³	-	5000-10000/mm ³
- Eosinophile	4%	-	2-4 %
- Stabkernige	15%	-	2-3 %
- Segmentkernige	36%	-	53 %
- Lymphozyten	34%	-	36 %
- Monozyten	11%	-	4 %
Erythrozyten	4,97 Mill/mm ³	-	4,8-5,4 Mill/mm ³
Thrombozyten	283000/mm ³	-	250000-400000/mm ³
Hb	15,5 g%	-	15 g%
Hk	50%	-	45 %
Fl	1.0		
Transaminasen:- SGOT	15 mU		
- SGPT	9 mU		

Nach einwöchiger Kurzwellenbestrahlung anfangs mit 2 mal 3 min täglich, nach drei Tagen jedoch mit 3 mal 5 min täglich bildeten sich zwar sowohl die perimandibuläre Schwellung als auch etwas die Kieferklemme zurück. Nachdem jedoch bei der röntgenologischen Darstellung des betroffenen Unterkiefers ein Sequester im Bereich des rechten Angulus mandibulae festgestellt worden war (Abb.3) entschloß man sich zu der am 2.Nov.1972

durchgeführten chirurgischen Entfernung des nekrotischen Gewebes unter Intubationsnarkose.

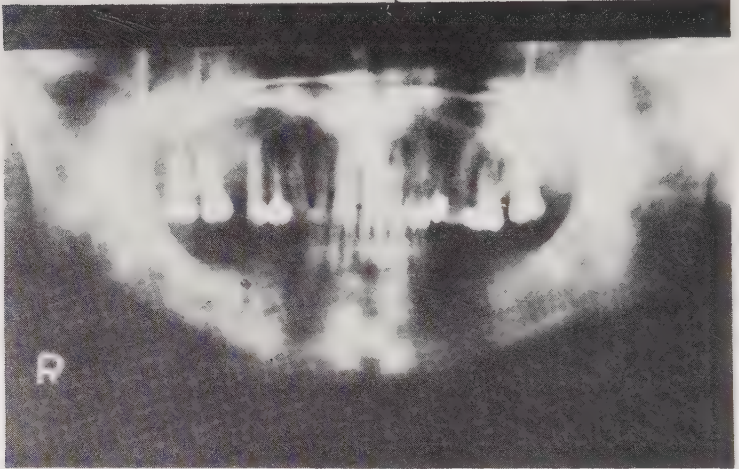


Abb.: 3 Rö-Orthopanthomogramm: Im Bereich des rechten Kieferwinkels sieht man osteolytische Veränderungen, wobei randständig eine Sequestrierung zu erkennen ist.

Nach Exzision der alten Narbe unterhalb des rechten Kieferwinkels und schrittweiser Präparation bis zum Uk-rand, stellten sich mehrere kleine Knochensequester dar, die mit dem scharfen Löffel entfernt wurden. Zusätzlich erfolgte eine Knochenentfernung im Sinne einer Dekortikation. Eiter fand sich nicht. Nach Legen einer Drainage erfolgte der äußere Wundverschluß. Sowohl die Operation selbst als auch der postoperative Heilungsverlauf verliefen komplikationslos. Die perimandibuläre Schwellung zeigte rückläufige Tendenz und auch die Wunde verheilte so reizlos, so daß der Patient bereits am 13. November 1972 in gutem Allgemeinzustand aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte. Direkt vom Tage des operativen Eingriffs an wurde Herr G. mit 4x2 Kps. Sobelin/Tag antibiotisch abgedeckt, eine Therapie, die noch zu Hause für weitere 6 Wochen fortgesetzt werden sollte. Dieses Präparat schien insofern für den Patienten äußerst geeignet zu sein, als es sich als Clindamycinver-

treter speziell gegen Staphylokokkeninfektionen im Bereich des Knochens und der angrenzenden Gewebe richtet (113), und der mikrobiologische Befund vom 6. November auf "Osteomyelitis sicca durch den Staphylokokkus aureus" gelaute hatte. Die Diagnose "chronisch produktive Osteomyelitis" des rechten Unterkiefers erhärtete sich nochmals durch die pathohistologischen Beobachtungen in einem während der Operation entnommenen Gewebestück. Es bestand aus Knochenbälkchen, um die herum sowohl Osteoidsäume mit reichlich Osteoblasten aber auch vereinzelt Osteoklasten entdeckt werden konnten - Hinweise auf aktiven Knochenumbau. Der zwischen den Trabekeln gelegene Raum wurde von einem derbfaserigen, entzündlich infiltrierten Bindegewebe ausgefüllt. Anhaltspunkte für Malignität oder Spezifität des Prozesses wurden nicht gefunden. Die kritische Bewertung des Pathologischen Institutes der Universität Mainz (Dir.: Prof. Dr. W. Thoenes) lautete "chronisch produktive Osteomyelitis".

Am 16. November 1972 bemerkte Herr G. abgesehen von starken Schmerzen ein erneutes Druckgefühl sowie eine Schwellung im Bereich der rechten Wange und suchte wiederum die Klinik auf. Die Narbe unterhalb des Kieferwinkels war nach wie vor weitgehend reizlos, doch die etwa kinderfaust-große Auftreibung im Bereich des rechten Angulus mandibulae gab Anlaß zu erneuter stationärer Aufnahme des Patienten am 20. November 1972. Ein noch am gleichen Tag angefertigtes Differentialblutbild zeigte eine auffallend erniedrigte Erythrozytenkonzentration (3,98 Mill.) und dementsprechend geringe Hb- und Hk-Werte (12,9 g%; 35 %). Auch die Thrombozytenzahl schien etwas reduziert (206000). Das anschließend veranlaßte Elektropherogramm ergab eine etwas zu niedrige Albuminkonzentration (50,7 %; Normbereich 55-64 %) auf der einen und allgemein zu hohe α_1 -, α_2 - und β -Globulinfraktionswerte auf der anderen Seite.

Untersuchungsergebnisse	Normbereich
α_1 = 4,9 %	2,5- 4,0 %
α_2 = 14,4 %	7,1-10,5 %
β = 15,0 %	8,3-12,5 %
γ = 15,0 %	14,0-20,0 %

Die am gleichen Tage durchgeführte Immunelektrophorese zeigte keinerlei Besonderheiten sondern dem Durchschnitt entsprechende Immunglobulinwerte.

Untersuchungsergebnisse		Normbereich
Ig. G	1150 mg%	800-1800 mg%
Ig A	290 mg%	90- 450 mg%
Ig M	115 mg%	60- 280 mg%

Es wurden erneut Kurzwellenbestrahlungen von 2 mal täglich 5 min. sowie eine hochdosierte antibiotische Therapie durchgeführt. Die anfängliche Dosis von 4x2 Kps. Sobelin/Tag zeigte keinerlei Wirkung und wurde insofern für fünf Tage auf 6x1 Drg. Fusidine pro Tag erweitert (ein Steroidantibiotikum, das insbesondere gegen Staphylokokken hohe Aktivität aufweist (113)). Als die Schwellung nach wie vor unverändert blieb, erfolgte am 4. Dezember unter Lokalanästhesie (0,5% Scandicain ohne Zusatz vor dem rechten Ohr infiltriert) eine Katheterisierung der Arteria temporalis und die Infusion von 2x50 ccm Sobelin/kg Körpergewicht und 3x600 mg Albatic täglich. Eine dreimalige Gabe von 0,5 ml Liqueimin in 4,5 ml isotonischer Kochsalzlösung pro Tag diente der Offenhaltung des Katheters. Unter dieser Therapie bildete sich die perimandibuläre Schwellung langsam zurück, das anfänglich recht hohe Fieber (39°C) sank, und ebenso besserte sich die Mundöffnung des Patienten erheblich (bis zu einer SKD von 11,5 mm). Lediglich die großen BSG-Werte zeigten keine Tendenz, sich zu normalisieren,

64/90 — 80/100 — 65/100 — 92/106

wohingegen im Differentialblutbild wiederum ein merklicher Wandel eingetreten war:

Die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl sowie die Hb- und Hk-Werte waren gestiegen, die Konzentration der Leukozyten insbesondere auf Kosten der neutrophilen Granulozyten zurückgegangen.

Leukozyten 4200/mm³

- Eosinophile	2%	Erythrozyten	455000/mm ³
- Stabkernige	1%	Hb	14,1 g%
- Segmentkernige	50%	Hk	43 %
- Lymphozyten	42%	Fl	0,98
- Monozyten	5%	Thrombozyten	362000/mm ³

In der Zwischenzeit war auch der erneute Nachweis des Staphylokokkus albus nach Eiterabstrich aus der Inzisionswunde gelungen. Ein positives C-reaktives Protein (CRP) (115), ein Antistreptolysintiter von 120 OE/ml (ASL)(214) und ein leicht erhöhter C₄-Wert im Patientenserum bei der

Komplement-Titration, - einer empfindlichen Nachweismethode für Antigene bei bekanntem Antikörper und umgekehrt - ($3,2;n: 2,0 \times 10^3 \frac{\text{Mol}}{\text{ml}}$), stellen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen dar (163). Der Latex- und Immunfluoreszenztest zur Bestimmung des ANF im Blut sowie die Wassermann-Reaktion, eine Komplementbindungsreaktion auf Syphilis (163), waren hingegen negativ verlaufen.

Am 22. Dezember konnte Herr G. in beschwerdefreiem Zustand aus der stationären Behandlung entlassen werden. Allerdings wurde er gebeten, für weitere sechs Wochen die antibiotische Therapie fortzusetzen, sowie sich nach vier Wochen einer Kontrolluntersuchung zu unterziehen. Die Antibiotikabehandlung sollte mit 4x2 Kps. Sobelin/Tag durchgeführt werden.

Viereinhalb Jahre später, am 19. April 1977, wurde der Patient von neuem durch seinen Hauszahnarzt an die Klinik überwiesen. Bereits zwei Monate litt er an mehr oder weniger starken Schmerzen, zu denen in den letzten Tagen außerdem eine erhebliche Kieferklemme hinzugekommen war (SKD: 9,5 mm). Die stark druckschmerzhafte Auftreibung des aufsteigenden Unterkieferastes ließ sein Gesicht asymmetrisch verzerrt erscheinen. Intraoral hatte sich gegenüber dem damaligen Befund nichts geändert. Die Schleimhäute waren nach wie vor in keiner Weise in das Krankheitsgeschehen verwickelt, lediglich der Knochen wirkte verdickt (155).

Der sich anschließende, nur vier Tage weilende stationäre Aufenthalt diente als vorbereitende Maßnahme für die im kommenden Monat geplante Unterkieferteilresektion mit primärer Osteoplastik. Man hatte sich zu dieser Operation entschlossen, nachdem röntgenologisch erneut osteolytische Herde festgestellt und durch eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie (nach intravenöser Applikation von 15 mCi T 99m MDP) bestätigt worden waren. Der dem chronisch produktiven osteomyelitischen Prozeß eigene, massiv erhöhte Knochenumbau hatte sich in diesem Szintigramm in Form scharf begrenzter, außerordentlich verstärkter Aktivitätsanreicherung im Bereich des rechten Unterkiefers geäußert. Die ventrale Prozeßbegrenzung war geringfügig vor dem Angulus mandibulae wahrzunehmen, wohingegen die dorsale den gesamten Ramus mandibulae bis hin zum Caput mandibulae einschloß.

Am 2. Mai 1977 wurde Herr G. für den anstehenden chirurgischen Eingriff stationär aufgenommen, und 4 Tage später schließlich wurde in ITN von extraoral in einer $6\frac{1}{2}$ stündiger Operation das erkrankte Knochenareal

entfernt. Nach Darstellung des Nervus alv.inf. wurde der Unterkiefer in regio 45 osteotomiert, der Ramus mandibulae exartikuliert. Im Anschluß daran wurde der Unterkiefer in diesem Bereich mit Hilfe eines durch Druckplattenosteosynthese stabilisierten Beckenkammtransplantates rekonstruiert. Das Wohlbefinden Herrn G.'s besserte sich unter medikamentöser Abschildung - 4x1,5 g täglich Totocillin und 2x10 mg Reparil täglich - innerhalb der nächsten drei Wochen ganz erheblich. Die BSG-Werte sanken von 75/119 auf 48/88, und auch nochmals veranlaßte Blutanalysen zeigten keine pathologischen Größen. Allerdings heilte eine Stelle im Bereich der Operationsnarbe nicht vollkommen ungestört ab, und man befürchtete eine Infektion der Wunde. Bei zwei der vier abgesandten Abstriche war mikrobiologisch tatsächlich ein Staphylokokkus albus nachweisbar.

Kurz vor der Entlassung angefertigte Röntgenbilder bestätigten die gute Stellung des Transplantates (Abb.4).

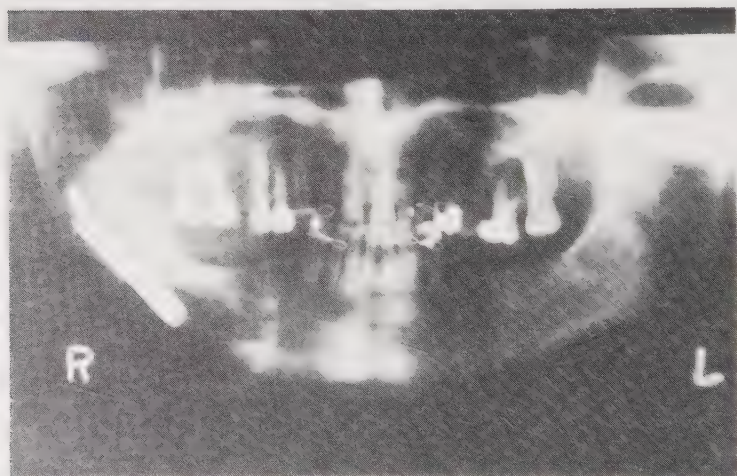


Abb.4 RÖ-Orthopanthomogramm: Zustand nach Resektion des aufsteigenden Unterkieferastes mit primärer Osteoplastik und Druckplattenosteosynthese nach elfjährigem Bestehen eines Pseudopaget.

Man entfernte die intermaxilläre Verschnürung und entließ Herrn G. am 3.Juni in gutem Allgemeinzustand aus der stationären Behandlung. Wiederrum wurden jedoch fortgesetzte antibiotische Abschildung mit 4x3 Kps.

Totocillin/Tag und regelmäßige ambulante Nachkontrollen mit dem Patienten vereinbart.

Ein Jahr später, am 12. Juni 1978, fand sich Herr G. zur Plattenentfernung in der Mainzer Universitätsklinik für ZMK ein. Er hatte seit der letzten Operation keine Beschwerden mehr gehabt lediglich ein taubes Gefühl im Bereich der rechten Unterlippe, das sich jedoch seit Anfang des Jahres zunehmend besserte. Insofern nahm er auch keine Medikamente mehr ein. Sein Allgemein- und Ernährungszustand waren nach wie vor gut.

Lediglich auf dem Rücken, vereinzelt auch auf der Brust, zeigten sich gerötete makulöse Hauteffloreszenzen mit Schuppenbildung. Im Bereich der rechten Wange fiel abgesehen von dem leicht hängenden Mundwinkel eine deutliche Schwellung auf, die sich beim Betasten des rechten Unterkieferendes besonders im Bereich 46-48 als verhärtet erwies. Der Schluckakt sowie die Mundöffnung des Patienten (SKD: 2,5 cm) waren jedoch nicht beeinträchtigt und auch die regionären Lymphknoten nicht verändert. Ebenfalls intraoral zeigten sich keine Besonderheiten.

8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8

Am 14. Juni 1978 erfolgte die Plattenentfernung. Berbe Narbenzüge machten aber das Vorgehen von intraoral aus so unmöglich, daß man sich durch einen Submandibularschnitt und schrittweises Präparieren von extraoral aus helfen mußte. Es gelang die Darstellung und schließlich die Entfernung der Platte. Während jedoch vor dem operativen Eingriff studierte Röntgenbilder lediglich das komplikationslose Einheilen des Beckenkammtransplantates bei noch liegender Schraubenplatte sichtbar werden ließen, entdeckte man nun eine multiple Osteolyse im mesial des Transplantates gelegenen, gesunden Knochenstumpf (regio 42-44). Sequestrierung ließ sich bei der Operation allerdings nicht nachweisen. So entfernte man lediglich an einer umschriebenen Stelle Granulationsgewebe, verzichtete auf weitere operative Maßnahmen und plante stattdessen eine antibiotische Therapie. Nach dem Legen einer Drainage erfolgte alsdann der schichtweise Wundverschluß. Der mikrobiologische Befund eines eingesandten Abstriches aus der Knochenhöhle (Schraubenloge) informierte 2 Tage später über den Nachweis eines Staphylokokkus albus sowie vergrünender Streptokokken.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich ohne größere Komplikationen. Erneute Blutuntersuchungen zeigten ausschließlich im Normbereich gelegene Werte. Die BSG, indessen, beharrte auf dem hohen Wert von 57/90, und etwa 1 Woche nach der Plattenentfernung zeigten sich auch Wundveränderungen, die auf eine mögliche Infektion hindeuteten. Es wurde eine Antibiotikatherapie mit 4x1,5 g Totocillin/Tag eingeleitet und ein Wundabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt. Diese wies erneut einen Staphylokokkus albus nach.

Am 12. Juli 1978 wurde eine Ganzkörperskelettszintigraphie (mit 14 m Ci Tc) durchgeführt. Neben einem verstärkten Knochenumbau im Bereich der Beckenschaufel sowie im Bereich der Fingergelenke, die als Zustand nach Spongiosaentnahme bzw. als entzündlich rheumatische Veränderung interpretiert wurden, entdeckte man eine ganz massive Aktivitätsanreicherung nicht nur in der gesamten rechten Unterkieferhälfte sondern über die Medianlinie hinaus in das linke Corpus mandibulae hineinreichend.

Man beschloß, Herrn G. sofort mit 4x1 Kps. Cillimycin, einem Lincomycinpräparat (113), hochantibiotisch abzudecken, und bat den Hausarzt, diese Therapie weitere zwei Monate fortzusetzen, zwischenzeitlich Blutbild- und Transaminasenkontrollen durchzuführen, sowie die szintigraphischen Veränderungen im Bereich der Beckenschaufel und der Fingergelenke mittels Überweisung an einen Röntgenologen weiterzuverfolgen. Herr G. hat sich seit diesem letzten Klinikbesuch noch nicht wieder mit neuen Beschwerden gemeldet.

4. Diskussion

Da die zahlreichen Probleme beim Morbus Paget und beim Morbus Pseudopaget in den einzelnen Abschnitten ausführlich direkt diskutiert wurden, wird auf eine erneute Diskussion bewußt verzichtet.

5. Zusammenfassung

Der Morbus Paget und Morbus Pseudopaget der Kieferknochen, zwei ätiologisch vollkommen zu trennende jedoch morphologisch einander sehr ähnliche Krankheitsbilder, stehen im Mittelpunkt dieser Arbeit. Nachdem jede Erkrankung an Hand zahlreicher, aus der Literatur entnommener Fakten vorgestellt worden ist, wird sowohl zum Morbus Paget als auch zum Pseudopaget ein Fall aus dem Krankengut der Universitätsklinik Mainz beschrieben.

Der Morbus Paget ist eine chronische, Jahrzehnte dauernde Erkrankung einzelner oder mehrerer Knochen, die vorwiegend männliche Patienten höheren Alters betrifft.

Der ätiologische Hintergrund dieser Erscheinung ist bis heute jedoch noch immer ungeklärt, obwohl zahlreiche Theorien über die Pathogenese existieren.

Neueste Untersuchungen der Ultrastruktur von Pagetosteoklasten haben die Vermutung einer viralen Ätiologie aufkommen lassen.

Zur Therapie des Morbus Paget steht ein breites Spektrum an möglichen Behandlungsformen zur Wahl. Darunter befindet sich aufgrund der noch immer ungeklärten Pathogenese der Erkrankung zwar keine kausale Therapie, doch haben sich aufgrund der divergierenden ätiologischen Vorstellungen drei Hauptrichtungen der Behandlung herauskristallisiert, in denen sich auch die modernen Therapieformen bewegen, auf die besonders eingegangen wird.

Bei der chronisch sklerosierenden Osteomyelitis, dem Morbus Pseudopaget, handelt es sich um eine Erkrankung in jüngeren Jahren, die besonders häufig an den Kiefern und hierbei speziell im Unterkiefer angetroffen wird. Zwar ist die kausale Genese des Pseudopaget noch immer nicht vollkommen geklärt, doch faßt man ihn heute als Reaktion auf einen bakteriell toxischen Reiz wechselnder Intensität bei einer bestimmten lokalen Immunitätslage auf. Man vermutet Staphylokokken- oder Streptokokkeninfektionen, die sowohl hämatogen, als auch lokal erfolgen können.

Klinisch ist der Prozeß weder mit Eiterung noch mit Fistel- oder Sequesterbildung verbunden. Die speziellen röntgenologischen und histomorphologischen Veränderungen werden besprochen. Ebenso die Differentialdiagnose und Therapie.

6. Literaturverzeichnis

1. ABRAMSON, D.J.; FIERST, S.M.; FLACHS, K.:
Rate of peripheral blood flow in resence of edema
Amer.Heart J. 25 (1943), 328
2. ACAR, J.; DELBARRE, F.; WAYNBERGER, W.:
Les complications cardio-vasculaires de la maladie osseuse
de Paget
Arch.Mal.Coeur 61 (1968), 849
3. ACKERMANN; LAWEN, V.:
Surgical Pathology
The CV Mosby Company, St.Louis (1959), 174;810
4. AJLOUNI, K.; THEIL, G.B.:
Mithramycin effects on calcium, phosphorus and parathyroid
hormone in osseous Paget's disease
Amer.J.med.Sci. 13 (1975), 269
5. AKIN, R.K.; BARTON, K.; WALTERS, P.J.:
Paget's disease of bone. Report of a case
Oral Surg. 39 (1975), 707-712
6. ALBRIGHT, F.; HENNEMAN, P.H.:
The suppression of Paget's disease with ACTH and Cortison
Trans Ass.Amer.Phycns 68 (1955), 238
7. ALLING, C.C.; MARTINEZ, M.G.:
Comment on Reactive Hyperplasia of Bone
Oral Surg. 40 (1975), 445-447
8. ALPERT, S.:
Cardiovascular complications of Paget's disease
Ann.intern.Med. 48 (1958), 871
9. ANDERSON:
Paget's disease of bone (Osteitis deformans)
in: Pathology
The CV Mosby Company, St.Louis (1966;5.Aufl.), 1320
10. ARGEMI, B. et al.:
Circulating antibodies after treatment with calcitonin
Endocrinology 42 (1977)
11. ASCHOFF, L.; SCHMIDT, M.B.:
Ostitis deformans (Paget)
in: Pathologische Anatomie Bd. II
G.Fischer Verlag, Jena (1919;4.Aufl.), 234-235
12. AVRAMIDES, A.; FLORES, A.; DE ROSE, J.; WALLACH, S.:
Paget's disease of the bone: Observations after cessation of
longterm synthetic salmon calcitonin treatment
J.Clin.Endocrinol.Metab. 42 (1976), 459

13. AXHAUSEN, G.:
Allgemeine Chirurgie in der Zahn-,Mund-und Kieferheilkunde
Carl Hanser Verlag, München (1934;3.Aufl.), 446-449; 247-249
14. BASLE, M.:
Morbus Paget - Virale Genese wahrscheinlich
Medical Tribune 48 (1979), 38
15. BATCHELDOR, G.D. et al.:
Garre's osteomyelitis of the jaws: A review and report
of two cases
JADA 87 (1973), 892-897
16. BECKER, P.E.:
Humangenetik Bd. II
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1964)
17. BECKER, R.:
Zur Theorie der chronischen Osteomyelitis
Dtsch.zahnärztl.Z. 22 (1967), 1020
18. BENNET, G.A.:
In: Anderson, W.A.D. (ed): Pathology
The CV Mosby Company, St.Louis (1966;5.Aufl.)
19. BERNIER, J.L.:
The management of oral disease
The CV Mosby Company, St.Louis (1955), 624-629
20. BESSLER, W.:
Röntgenologische und szintigraphische Diagnose von Skelett-
erkrankungen im Vergleich zur alkalischen Phosphatasaktivität
im Serum
Schweiz.med.Wschr. 104 (1974), 333
21. BETHMANN, W.; PAPE, K.:
Erkrankungen der Kieferknochen Bd. I
Verlag: Volk und Gesundheit, Berlin (1965)
- 22a. BIJVOET, O.L.M.; VAN DER SLUYS VEER, J. et al.:
Effect of calcitonin on patients with Paget's disease,
thyrotoxicosis or hypercalcemia
Lancet I (1968), 877
- 22b. BIJVOET, O.L.M.; DE VRIES, H.R.:
Plasma phosphate in Paget's disease
Lancet (1974), 1283-1284
23. BODINGBAUER:
Zbl.f.Veterinärmed. Bd.II (1955), 4
24. BOERING, G.; HAMMING, P.:
Osteomyelitis Sicca Mandibulae
Maandschr.Kindergeneesk. 33 (1965), 70-79

25. BONUCCI, E.:
The organic-inorganic relationship in bone matrix
undergoing osteoclastic resorption
Calc.Tiss.Res. 16 (1974), 13-36
26. BORST, M.:
Pathologische Histologie
J.F. Bergmann Verlag, München (1950;4.Aufl.)
27. BRESLICH, P.J.:
Arch.Surg. 23 (1931), 831
28. Paget's disease of bone
Brit.med.J. 1 (1977), 1427-1428
29. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York (1973), 340, 471
30. BÜCHNER, F.:
Spezielle Pathologie
Die Paget'sche Osteodystrophia deformans
Urban-Schwarzenberg Verlag, München-Berlin (1956;2.Aufl.)
31. BÜCHNER, F.:
Spezielle Pathologie
Die Paget'sche Osteodystrophia deformans
Urban-Schwarzenberg Verlag, München-Berlin (1965;4.Aufl.)
32. BURCKHARDT, P.; SINGER, F.R.; POTTS, J.T.:
Parathyroid function in patients with Paget's disease
treated with Salmon Calcitonin
Clin.Endocrinol. 2 (1973), 15
33. BURCKHARDT, P.:
The treatment of Paget's disease with human calcitonin
Schweiz.Rund.Med. 67 (1978), 1103-1107
34. BURKET, L.W.:
Osteitis Deformans - Paget's Disease
In: Oral Medicine Diagnosis-Treatment
J.B. Lippincott Comp. London, Philadelphia, Montreal (1944), 340
- 35a. CAHN, L.R.:
Pathology of the Oral Cavity
Williams and Wilkins Comp., Baltimore (1941), 76
- 35b. CAHN, L.R.; THOMA, K.H.:
Garré's Osteomyelitis of the Mandible
Oral Surg. 2 (1956), 444-449
- 36a. CARE, A.D.; BATES, R.E.L.; GITELMAN, H.J.:
J.of Endocrinol. (1970a), 48
- 36b. CARE, A.D. et al.:
J.of Endocrinol. (1970 b), 1, 421

37. CHRISTELLER:
Die Formen der Ostitis fibrosa und der verwandten Knochenerkrankungen der Säugetiere.
Erg.der allgem. Pathologie und patholog. Anatomie des Menschen und der Tiere; 20. Jahrg. II Abt., München (1922)
38. CLARK, E.R.; CLARK, E.L.:
Observations on changes in blood vascular endothelium in the living animal.
Amer.J.Anat. 57 (1935), 385
39. COLLINS, D.H.:
Paget's disease of bone; incidence and subclinical forms
Lancet II (1956), 51-57
40. COLYER, J.F.; SPRAWSON, E.:
Dental Surgery and Pathology
Longmans, Green and Co., London-New York-Toronto (8.Aufl.), 984
41. CONDON, J.R.:
Glucagon in the Treatment of Paget's Disease of Bone
Brit.med.J. 4 (1971), 719
42. COOKE, B.D.:
Paget's Disease of the Jaws: Fifteen cases
Ann.R.Coll.Surg.Engl. 19 (1956), 223-240
43. COPP, D.H. et al.:
Evidence for Calcitonin - A new Hormon from the Parathyroid that lowers blood Calcium
Endocrinology, 70 (1962)
44. CUNNINGHAM, L.W.; FORD, J.D.; SEGREST, J.P.:
The isolation of identical hydroxylysyl glycosides from hydrolysates of soluble collagen and from human urine
J.Biol.Chem., 242 (1967), 2570-2571
45. DAVIE, T.B.; COOKE, W.E.:
Brit.J.Surg., 25 (1937), 299
46. DELLING, D.; SCHULZ, A.; ZIEGLER, R.:
Histomorphometrische Untersuchungen zum Einfluß der Calcitonin-Langzeit-Therapie auf die Osteodystrophia deformans Paget
Acta med. Austriaca, 4 (1977), 172-179
47. DEMMLER K.
Die Vaskularisation des Paget-Knochens
Dtsch.med.Wochenschr., 99 (1974), 91-95
48. DEPENDORF
Osteomyelitis und Nekrose des Unterkiefers
Dtsch.Mschr.Zahnheilk., (1911)
- 49a. DOERR, W.:
Morbus Paget
In: Organpathologie in 3 Bänden; Bd. III
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), 52-54

- 49b. DOERR-UEHLINGER
Spezielle pathologische Anatomie Bd. I
Springer-Verlag, Berlin (1966).
50. DOMINOK, G.W.; KNOCH, H.G.:
Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1971)
51. DOYLE, F.H. et al.
Healing of the bones in juvenile Paget's disease treated
by human calcitonin
Brit.J.Radiol., 47 (1974), 1-9
- 52a. DUBE, W.J. et al.:
Hyperparathyreoidism secondary to long-term therapy
of Paget's disease of bone with calcitonin
In: Talmage, R.V. et al. (ed.): Calcium, Parathyroid Hormone
and the Calcitonins
Excerpta Medica, Amsterdam (1972), 113
- 52b. DUBE, W.J. et al.:
Development of antibodies to porcine calcitonin
during treatment of Paget's disease of bone
Mayo Clin.Proc. 48 (1973), 43-46
53. DUBOST, CH.:
Presse méd., Paris, 67 (1959), 559
54. ECKSTEIN, A.:
Die unspezifischen Entzündungen der dem Kiefer benachbarten
Weichteile
In: Handbuch der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde Bd. III/2
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1959), 995
55. EDER, M.; GEDIGK, P.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Patholog. Anatomie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg (1975; 29. Aufl.)
- 56a. EDHOLM, O.G.; HORWARTH, S.; MICHAEL, J.:
Heart failure and bone blood flow in Osteitis deformans
Clin.Sci. 5 (1945), 249
- 56b. EDHOLM, O.G.; HORWARTH, S.:
Studies on the peripheral circulation in osteitis deformans
Clin.Sci. 12 (1953), 277
57. EISINGER, J.; LAPOUCHE, A.M.:
Traitement discontinu de la maladie de Paget par la Calcitonine
Etude histologique Rev.Rhumatisme 43 (1976), 511
58. ELLIS, D.J. et al.:
Garré's osteomyelitis of the mandible; Report of a case
Oral surg. 44 (1977), 183-188
59. ERDHEIM, J.:
Über die Genese der Paget'schen Erkrankung
Beitr.path.Anat. 96 (1935/36), 1

- 60a. EVANS, I.M.A. et al.:
Paget's disease: results of longterm treatment with synthetic human calcitonin
Endocrinology, 8 (1977)
61. FALKE, D.; RICHTER, I.E.
Mikrokinematographische Studien über die Entstehung von Riesenzellen durch Herpes-B-Virus in Zellkulturen
Arch.ges.Virusforsch., 11 (1962), 73-99
62. FESSELER, HAUNFELDER
Systemerkrankungen der Kieferknochen; B12
In: Haunfelder et al. (ed.): Praxis der Zahnheilkunde
Urban u. Schwarzenberg, München (1972), 26-29
63. FISCHER, P.:
Ostitis fibrosa und Dentition
Dtsch.Mschr.f.Zahnheilk., 20 (1924)
- 64a. FLEISCH, H.; MOERKI, J.; RUSSEL, R.G.G.:
Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., (1966), 122, 317
- 64b. FLEISCH, H. et al.:
Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo
Science, 165 (1969), 1262
- 64c. FLEISCH, H. et al.:
The inhibitory effect of phosphonates on the firmation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo
Europ.J.Clin.Invest. 1 (1970), 12
- 64d. FLEISCH, H.:
Die Behandlung des Morbus Paget mit Diphosphonaten
Internist 16 (1975), 380-384
65. FOSTER, G.V.:
New England Journal of Medicine (1968), 279, 349
66. FRANCIS, M.D.:
The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates
Calc.Tiss.Res. 2 (1969), 151
67. FRANCIS, M.J.O.; SMITH, R.:
Evidence of a generalised connective-tissue defect in Paget's disease of bone
The Lancet (1974) I, 841
68. FRANKE:
DZMukH, Bd. 18, H3 u. 4, (1953)
69. FRIEDENBERG, F.F.:
Unusual chronic focal osteomyelitis
Oral surg. 45 (1978), 657

70. GARRE, C.:
Über besondere Formen und Folgezustände der akuten infektiösen Osteomyelitis
Beitr.z.klin.Chir. 10 (1893), 241
71. GASSER, A.B. et al.:
The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat
Clin.Sci. 43 (1972), 31
72. GERSTEL, G.; JANKER, R.:
Dtsch.Zschr.Chir. 238 (1933), 577
73. GHADIALLY, F.N.:
Ultrastructural pathology of the cell
Butterworths, London-Boston (1975).
74. GÖTHLIN, G.; ERICSSON, J.L.E.:
The osteoclast. Review of ultrastructure, origin and structure - function relationship
Clin.Orthop.Rel.Res. 120 (1976), 201-231
75. GOLDENSTEIN, B.H.; LASKIN, D.M.:
Gigant cell tumor of the maxilla complicating Paget's disease of bone
J.Oral Surg. 32 (1974), 209
76. GOLDMAN, A.B. et al.:
Radionuclide uptake studies of bone: A quantitative method of evaluating the response of Paget's disease to diphosphonate therapy
Radiology 117 (1975), 365
77. GOLDMANN:
Die Osteomyelitis des UK und ihre tonsilläre Ätiologie
Zentr.Bl.f.Chir. II (1916)
78. GOLDSMITH, R.S. et al.
Comparison of metabolic and hemodynamic responses to phosphate and calcitonin in Paget's disease of bone
Excerpta med. (Amst.), Int.Congr.Ser. 3 (1971), 257
79. GOODE, R.L.:
Head and Neck Operations after Radiation Therapie
Oral Surg. 36 (1973), 170-176
80. GORMAN, J.M.:
Periostitis Ossificans
Oral Surg. 10 (1957), 129-132
81. GOULD, S.E. et al.:
Microscopic Pathology
Willams and Wilkins Company, Baltimore (1964)

82. GREENBERG, P.B.; DOYLE, F.H.:
Treatment of Paget's disease of bone
with synthetic human calcitonin
Amer.J.Med. 56 (1974), 867
83. GUNCAGA, J. et al.:
Diphosphonate treatment of Paget's disease of bone. A correlated
metabolic, calcium kinetic and morphometric study.
Horm.Metab.Res. 6 (1974), 62
84. GUTMAN, A.B.; KASABACH, H.:
Amer.J.Med.Sc. 191 (1926), 361
85. GUTTMANN, ST. et al.:
Synthese von Salm-Calcitonin, einem hochaktiven hypocalcämischen
Hormon
Schweiz.Chem.Ges.- Basel; Birkhäuser AG Basel, (1969)
86. HAAS, H.G.:
Morbus Paget - Fragen aus der Praxis
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 1412
- 87a. HADDAD, J.G. et al.:
Effects of prolonged thyrocalcitonin
administration on Paget's disease of bone
New Engl.J.Med. 283 (1970), 549
- 87b. HADDAD, J.G.; CALDWELL, J.G.:
Calcitonin resistance: Clinical and immunologic studies in sub-
jects with Paget's disease of bone treated with porcine and sal-
mon calcitonins
J.Clin.Invest. 51 (1972), 3133
- 87c. HADDAD, J.G.:
Effective human calcitonin therapy following immunological re-
sistance to salmon calcitonin therapy in Paget's bone disease
In: I. MacIntyre (ed.): Human calcitonin and Paget's disease
H. Huber, (1977), 195
88. HADJIPAVLOU, A.G.:
Clinical and metabolic effects of mithramycin and
glucagon in the treatment of Paget's disease
Union medicale du Canada, Montreal, 107(9) (1978), 849-856
89. HAMILTON, C.R.:
Effects of synthetic salmon calcitonin in
patients with Paget's disease of bone
Amer.J.Med. 56 (1974), 315
90. HARDMEIER, T.; UEHLINGER, E.:
Primär chronisch sklerosierende Osteomyelitis
Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 58 (1974), 474-477
91. HARDT, H.; REHEFELDT, D.:
Gamma-Scan-Befunde bei verschiedenen ossären
Prozessen im Kieferbereich
SSO, 88 (1978), 122-132

92. HARRIS, W.H.; HEANEY, R.P.:
New England J.Med. 193, 253, 303 (1969), 280
- 93a. HASLHOFER, L.; LANG, F.J.:
Klin.Wschr. 737 (1936)
- 93b. HASLHOFER, L.:
Die Paget'sche Knochenkrankheit (Ostitis deformans)
In: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie
Springer-Verlag, Berlin (1937), 551
94. HEIDSIECK, C.:
Zur Problematik der Therapie beim sogenannten Pseudo-Paget
Fortschr.Kiefer-und Gesichtschir. 2 (1964, 166
95. HEINE, J.:
Zbl.Chir. 17 (1937), 1019
94. HEUSCHEN, C.:
Lehrbuch d. Chir. Bd. II, Basel
Ders.: Schweiz.med.Wschr. II (1940), 945
97. HEUSER, H.:
Klinik der Zahn-Mund-und Kieferkrankheiten
- Dystrophische Knochenkrankungen
Dr. Alfred Hütting Verlag, Heidelberg 2.Aufl.
98. HILES, R.A.; HENDERSON, L.M.:
The partial purification and properties of hydroxylysine
kinase from rat liver
J.Biol.Chem. 247 (1972), 646-651
99. HIRSCH, W.:
Die Ostitis deformans Paget
Thieme, Leipzig (1959)
100. HOFER; REICHENDACH; SPRETER VON KREUDENSTEIN:
Lehrbuch der klin. Zahn-Mund- und Kieferheilkunde Bd.II
J.A.Barth, Leipzig (1968)
101. HOFFMANN-AXTHELM, W.:
Lexikon der Zahnmedizin
Buch-u.Zeitschriften-Verlag "Die Quintessenz, Berlin (1978)
102. HOLLING, H.E.:
Paget's disease: Cardiovascular aspects
Heart Bull. 13 (1964), 68
- 103a. HOPPE, W.:
Zur Pathogenese der Osteomyelitis sicca mandibulae (Pseudo-Paget)
Fortschr.Kiefer-u.Gesichtschir. 2 (1964), 162
- 103b. HOPPE, W.:
Differentialdiagnostik chronisch-osteomyelitischer Prozesse
Dtsch.Zahnärztl.Z. 22 (1967), 1026
- 103c. HOPPE, W.; UTZ, W.; WULFHEKEL, E.:
Zur Pathogenese der Osteomyelitis sicca mandibulae
Dtsch.Zahnärztl.Z. 24 (1969), 1055-57

104. HORVATH, F.:
The Paget's disease - a gerontological study
ZFA, Dresden 31 (1976), 287-299
105. JACOBSSON, S.;HEYDEN, G.:
Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible
Histologic and histochemical findings
Oral surg. 43 (1977)
106. JAKOBS, M.H.:
The jaws in Paget's disease with special
reference to osteoporosis circumscripta cranii
Amer.J.of Orthod. St.Louis, 31 (1945), 104
107. JESSERER, H.:
Diagnostic procedure in osteodystrophia deformans (Paget)
Acta med. Austriaca, 4 (1977), 169-171
- 108a. JUNG, A. et al.:
Fate of intravenously injected pyrophosphate - ^{32}P in dogs
Amer.J.Physiol. 218 (1970), 1757
- 108b. JUNG, A. et al.
The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by
hydroxyapatite crystals
Calc.Tiss.Res. 11 (1973), 269
- 109a. KARIS, J.A.; HORN, D.B. et al.:
Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon
calcitonin
Brit.Med.J. 3 (1974), 727
- 109b. KARIS, J.A. et al.:
Treatment of Paget's disease of bone with porcine calcitonin:
Clinical and Metabolic Responses
Quart.J.Med. 44 (1975), 399
- 110a. KHAIRI, M.R.A. et al.:
Paget's disease of bone (osteitis deformans):
symptomatic lasions and bone scan
Ann.Intern.Med. 79 (1973), 348
- 110b. KHAIRI, M.R.A. et al.:
J.of the Amer.Med.Ass. 230 (1974), 562
- 110c. KHAIRI, M.R.A.:
Quantitative bone histology in Paget's disease of bone:
influence of sodium etidronate (EHDP) therapy.
Calc.Tiss.Res. 22 (1977), 355-358
111. KIENBÖCK, R.:
Wien.klin.Wschr.175 (1927)
Ders.:Bruns' Beitr.klin.Chir. 159 (1934), 597
112. KLAPDOR, R. et al.:
Diagnostik und Therapie der Ostitis deformans Paget
im oberen Halswirbelbereich
Therapiewoche 28 (1978), 8570-8577

113. KNOTHE, H.:
Tabellarium der Chemotherapie
Aesopus Verlag GmbH, Basel-München (1978)
114. KOCHER, T.; TRAVEL, E.:
Vorlesung über chirurgische Infektionskrankheiten
Basel u. Leipzig: Carl v. Sallmann, pp 90-92 (1895)
115. KOPITS, S.E.; DEBUSKEY, M.:
Primary chronic sclerosing osteomyelitis
John Hopkins Med.J. 140 (1977), 241-247
116. KRANE, S.M.:
Urinary excretion of hydroxylysine and its glycosides
as an index of collagen degradation
J.Clin.Invest. 59 (1977), 819-827
117. KRANZ, P.P.:
Klinische Zahnheilkunde und ihre Grenzgebiete
Carl Hanser-Verlag, München 1946
118. KRETER, F.:
Ein Beitrag zur Osteomyelitis sicca
Dtsch.zahnärztl.Z. 10 (1955), 548-555
119. KRÜGER, E.:
Lehrbuch der chirurgischen Zahn-Mund- und Kieferheilkunde Bd.II
Buch- und Zeitschriften-Verlag "Die Quintessenz", Berlin (1973)
120. KRUSE, H.P.; KUHLENCORDT, F.:
Aktuelle Therapie der Osteitis deformans Paget
Internist, 15 (1974), 569-570
121. KUSCHINSKY, G.; LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1974;6.Aufl.)
122. MCKUSIK, V.A. (HRSG.):
Heritable disorders of connective tissue
- Paget's disease of bone -
The CV Mosby Company, St. Louis (1972), 421
123. LANCET:
Ten Years' Treatment for Paget's disease
The Lancet 29 (1978), 914-915
124. LEBBIN, D.; RYAN, W.G.; SCHWARTZ, T.B.:
Outpatient treatment of Paget's disease of bone with Mithramycin
Ann.intern.Med. 81 (1974), 635
125. LEHMERDT:
Rachitis und Ostitis fibrosa
Vort. a. d. Sitz d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilkunde, Leipzig (1922)

126. LEIBEL, B.; OLBRICH, G.:
Die klinischen Syndrome Bd.I
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Bern (1972;5.Aufl.)
127. LEIST, M.:
Zschr.Stomat. 501 (1928)
128. LESH, J.B. et al. *
Clinical experience with porcine and salmon calcitonin
Endocrinology, London (1973), 409
129. LINDNER, E.:
Untersuchungen über die Ätiologie der Osteomyelitis
der Kiefer an Hand von Krankengeschichten
Dtsch.Mschr. f. Zahn-Mund- und Kieferheilk. 49 (1931)
130. LIVOLSI, V.A.:
Osteogenic Sarcoma of the Maxilla
Arch.Otolaryngol. 103 (1977), 485-488
131. LOEPP, W.; LORENZ, R.:
Röntgendiagnostik des Schädels
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1964)
- 132a. LOOSER, E.:
Zbl.allg.Path. 37 (1926)
Ders.:Schweiz.med.Wschr. 56 (1926)
- 132b. LOOSER, E.:
Diskussionsbeitrag
Verh.deut.path.Ges. (1930), 211
133. LUCHT, U.:
Cytoplasmic vacuoles and bodies of the osteoclast. An
electron microscope study
Z.Zellforsch. 135 (1972), 229-244
134. LUHR, H.G.; EH RMANN, G.:
Differentialdiagnose und Therapie der chronischen Unterkieferosteomyelitis
Dtsch.zahnärztl.Z. 31 (1976), 787-791
135. MACHTENS, E.:
Zur Differentialdiagnose der chronischen Osteomyelitis
und einiger Systemerkrankungen des Knochens
Dtsch.zahnärztl.Z. 22 (1967), 1014-1020
136. MALKANI, K.:
Goniometric observations of nuclear inclusions in osteoclasts
in Paget's bone disease
J.Submicr.Cytol. 8 (1976), 229-236
137. MELCHIOR, E.:
Grundriß der Allgemeinen Chirurgie
J.F.Bergmann-Verlag, München (1925;2.Aufl.), 148-149

138. MEYER, W.
Die Zahn-Mund- und Kieferheilkunde Bd.I
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin (1958), 830, 851
139. MILLER, A.S. et al.:
Grant cell tumor of the jaws associated with Paget's disease
of bone. Report of two cases and review of the literature.
Arch. Otolaryngol. 100 (1974), 233-236
140. MILLER, S.W. et al.:
Technetium 99^m labelled diphosphonate bone
scanning in Paget's disease
Amer.J.Roentgen 121 (1974), 177
141. MILLS, B.G.; SINGER, F.R.:
Nuclear inclusions in Paget's disease of bone
Science 194 (1976), 201
142. MISCH, J.:
Fortschritte der Zahnheilkunde Bd.II, Teil 1
Georg Thieme-Verlag, Leipzig (1926), 280-285
143. MONTELEONE, L.; HAGY, D.L.:
Garré's Osteomyelitis
J.Oral Surg. 20 (1962), 423-431
144. MOORE, R.A.:
A Textbook of Pathology
W.B.Saunders Co. Philadelphia-London (1945), 1234-1235
145. MURPHY, J.B.; SEGELMANN, A.; DOKU, C.:
Osteitis deformans. Report of a long-standing
case with extensive oral involvement
Oral Surg. 46 (1978), 765-771
- 146a. NAGANT DE DEUXCHAISNES; KRANE, G.S.M.:
Paget's disease of bone:
Clinical and metabolic observations
Medicine, 43 (1964), 233
- 146b. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. et al.:
Roentgenologic evaluation of the efficacy of
calcitonin in Paget's disease of bone
Endocrinology, 22 (1977)
147. NAKAJIAMA, T.:
Surgical treatment of chronic osteomyelitis of the mandible
resistant to intraarterial infusion of antibiotics:
A report of case
Oral surg. 35 (1977), 823-827
148. NEUNER, O.:
Ein Sarkom im Oberkiefer auf dem Boden einer Ostitis deformans
Paget
Österr.Z.f.Stomat. 53 (1956), 655

149. NEWTON, F.C.:
Arch.Surg. 8 (1924), 24
150. NOVAK; BURKET:
Amer.J.Orthod. 30 (1944), 597-608
151. OPDEBEEK, H.M.; BOSSUYT, M.:
Leonitas ossear Un Symptome
Rev.Stomatol.Chir.Maxillofac. 76 (1975), 251-262
152. OYANAGI, S. et al.:
Comparison of subacute sclerosing panencephalitis and
measles viruses: an elektron microscope study
J.Virol. 7 (1971), 176
153. PODGETT, E.C.:
Surgical diseases of the Mouth and Jaws
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London, 307-309
154. Paget, J.:
On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans)
Med.Chir.Trans.(Lond.), 60 (1877), 37
155. PANDERS, A.K.; HADDERS, H.N.:
Chronic Sclerosing Inflammations of the jaw
Oral Surg. 30 (1970), 396-412
- 156a. PAPE, K.:
ZWR. 58 (1957)
- 156b. PAPE, K.:
Histologische Untersuchungen über die parodontalen Veränderungen
bei der Ostitis deformans maxillae (Paget)
Dtsch.zahnärztl.Z. 14 (1959), 735
- 156c. PAPE, K.:
Zur Kenntnis der Ostitis deformans und der fibrösen Dysplasie
Zahnärztl.Welt 17 (1959), 521-528
157. PELL, G.J. et al.:
Garré's osteomyelitis of the mandible
Report of a case
J.Oral Surg. 13 (1955), 248-252
158. PERTHES, G.:
Die Verletzungen und Krankheiten der Kiefer
Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart (1907)
159. PFEIFFER, G.:
Methyldiphosphonat, ein neues Padiopharmakon für die Knochen-
szintigraphie. Sitzungsbericht der Österr. nuclearmed. Ges.
vom 11.März 1977 (Innsbruck)
Acta Med. Austriaca 4 (1977), 135
160. PHELPS, P.D.:
Deafness due to Paget's disease of bone
Brit.Med.J. (Sept. 1977)

161. PRICE, C.H.G.:
The incidence of osteogenic sarcoma in Southwest England
and its relationship to Paget's disease of bone
J.bone Joint Surg. 44 (1962), 336
162. PRITCHARD, D.J.; FINKEL, M.P.; REILLY, C.A.:
The etiologie of osteosarcoma. A review of current considerations
Clin.Orthop. 111 (1975), 14
163. PSCHYREMBEL:
Klinisches Wörterbuch
W. de Gruyter Berlin-New York (1977; 253 Aufl.)
164. PUIG, J.R.; MERLE-B'ERAL, P.; PAYEN, J.:
D'Ecouverte fortuite d'une maladie de Paget
a l'occasion d'une paralysie
Rev.Stomatol.Chir.Maxillofac. 75 (1974), 829-833
- 165a. RAINE, C.S. et al.:
Subacute sclerosing panencephalitis virus
Lab.Invest. 31 (1974), 42-53
- 165b. RAINE, C.S. et al.:
Experimental subacute sclerosing panencephalitis in the hamster
Lab.Invest. 31 (1974), 355-368
166. RASMUSSEN, H.; BORDIER, P.:
The physiological and cellular basis of metabolic bone diseases
Williams and Wilkins Company, Baltimore (1974)
- 167a. REBEL, A. et al.:
Ultrastructural characteristics of the osteoclast in Paget's
disease
Rev.Rhum. 41 (1974), 767-771
- 167b. REBEL, A.; MALKANI, K.; BASLE, M.:
Anomalies nucléaires des osteoclastes de
la maladie osseuse de Paget
Nouv.Presse Med. 20 (1974), 1299-1301
- 167c. REBEL, A. et al.:
Les inclusions des osteoclastes dans
la maladie osseuse de Paget
Rev.Rhum. 42 (1975), 637-641
- 167d. REBEL, A.:
Osteoclast ultrastructure in Paget's disease
Calc.Tiss.Res. 20 (1976), 187-199
- 167e. REBEL, A.:
Is Paget's disease of bone a viral infection
Calc.Tiss.Res. 22 (1977), 283-286
168. REBEL, H.H.:
Grundlagen und Probleme der klinischen Zahnheilkunde
Carl-Eanser-Verlag, München (1954)

169. REIFENSTEIN, E.C.J.; ALBRIGHT, F.:
Paget's disease: Its Pathologic Physiology on the Importance
of this in the Complications arising from Fracture and
Immobilisation
New Engl.J.Med. 7 (1944), 231
170. RHEINWALD, U.:
Zahnärztliche Chirurgie
J.A.Barth, München (1958)
171. RÖSSLE, R.:
Über Grenzformen der Entzündung und über
seröse Organentzündungen im Besonderen
Klin.Wschr. 1 (1935), 769
172. ROETZER, K.:
Med.Clin. 700 (1949)
173. ROJANASATHIT, S.; ROSENBERG, E.; HADDAD, J.G.:
Paget's bone disease: response to human calcitonin
in patients resistant to salmon calcitonin
Lancet, 2 (1974), 1412
174. DE ROST, J.; SINGER, F.R.; AVRAMIDES, A.; FLORES, A.:
Responses of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins
Amer.J.Med. 56 (1974), 858
175. ROSENBERG, E.H.:
Letter: Giant cell tumor and Paget's disease
J.Oral Surg. 32 (1974), 488
176. RUSHTON, M.A.:
Some disorders Involving Tooth and Bone
Dent.Practit. 6 (1956), 244-250
177. RUSSEL, R.G.G. et al.:
Diphosphonates in Paget's disease
Lancet I (1974), 894
- 178a. RUTISHAUSER, E.; VEYRAT, R.:
Gefäßveränderungen bei Osteoporosis circumscripta
Verh.dtsch.orthop.Ges. 42 (1954), 86
- 178b. RUTISHAUSER, E.; VEYRAT, R.; ROUILLER, C.:
La vascularisation de l'os pagetique
Presse méd. 62 (1954), 654
- 178c. RUTISHAUSER, E.:
Vascularity of bone in relation to pathological studies.
In: Wolstenholme, G.E.W.; Connor C.M.O. (ed.):
Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism
J. and A. Churchill, London (1956), 239
179. RYAN, W.G. et al.:
Experiences in the Treatment of Paget's Disease of
Bone with Nithramycin
J.A.M.A. 213 (1970), 1153-1157

180. SAEGESESSER, M.:
Allgemeine Chirurgie
Hans Huber-Verlag, Bern-Stuttgart
181. SANDRITTER, W.; SCHORN, J.:
Histopathology
E.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1965)
182. SCHENK, R. et al.
Effect of ethane-1-hydroxy- 1,1 diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats.
Calc.Tiss.Res. 11 (1973), 196
183. SCHICKETANZ, H.W.:
Vergleichend Betrachtungen zum Schädelpaget und der sklerosierenden Osteomyelitis
Dtsch.zahnärztl.Z. 11 (1956)
- 184a. SCHMIDT, U.J.:
Bone diseases in advanced and old age:
diagnostics, prophylaxis, therapy
ZFA (Dresden), 33 (1978), 170-174
- 184b. SCHMIDT, U.J.:
Long-term therapy with calcitonin in Paget's diseases
ZFA (Dresden), 33 (1978), 173-183
185. SCHMITT, B.:
Physiologische Chemie für Examenskandidaten
UTB Schattauer, Stuttgart-New York (1973)
- 186a. SCHMORL, G.:
Zbl.allgem.Path. Bd.37, Erg.-Heft, 71, 134 (1926)
Ders.:Pathologentagung 1926 u. 1930
- 186b. SCHMORL, G.:
Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, (1932), 283,694
187. SCHNEIDER, G.:
Ostitis und Osteomyelitis
Dtsch.Zahnärztekalendar, 7 (1961), 20
188. SCHÖNBAUER, F.:
Histologische Befunde bei der Kieferosteomyelitis
Zeitschr.f.Stomat. 12 (1937)
- 189a. SCHULZ, A. et al.:
Das zentrale Riesenzellgranulom. Histochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Histogenese
Virchows Arch.A.Path.Anat. and Histol. 370 (1976), 163-175
- 189b. SCHULZ, A.; DELLING, G.:
Das lysosomale System des Osteoklasten beim primären Hyperparathyreodismus
Verh.Dtsch.Ges.Path. 60 (1976), 285-289

- 189c. SCHULZ, A.:
Paget's disease of bone:
Ultrastructure and cytogenesis of osteoclasts
Virchows Arch. 376 (1977), 309-328
- 189d. SCHULZ, A.; DELLING, G. et al.:
Electron Microscopic Study on Paget-Osteoclasts
and the Inhibitory Effect of Calcitonin in Man
Endocrinology 77 (Intern.Symp.)(1977)
- 189e. SCHULZ, A.:
Normal und Ultrastruktur des Knochengewebes
In:U.Gessler (ed.):Nephrologie in Klinik und Praxis Bd.IV
Dustri, München (1977)
190. SCHWIEGK, H.; LANG, N.:
Kreislaufveränderungen bei Otitis deformans
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 17 (1951), 290
191. SEIFERT, J.:
Chronische posttraumatische Osteomyelitis und ihre Behandlung
Fortschr.Med. 95 (1977)
192. SÈZE DE, S.; RYCKEWAERT, A.:
Maladies des os et des articulations
Flammarion, Paris (1971)
- 193a. SHAFER, W.G. et al.:
A Textbook of Oral Pathology
W.B. Saunders Com., Philadelphia (1963; ed.2), 397
- 193b. SHAFER, W.G.; HINE, K.M.; LEVY, B.M.:
A Textbook of Oral Pathology
W.B. Saunders Com., Philadelphia (1974; ed.3), 637
194. SHAI, F. et al.:
The clinical metabolic effects of porcine calcitonin
on Paget's disease of bone
J.Clin.Invest. 50 (1971), 1927
195. SIEBER, P. et al.:
Menschliches Calcitonin. IV. Die Synthese von Calcitonin
Helv.Chim.Acta 51 (1968), 2057
- 196a. SINGER, F.R. et al.
An evaluation of antibodies and clinical resistance
to salmon calcitonin
J.Clin.Invest. 51 (1972), 2331
- 196b. SINGER, F.R.; NEER, R.M.:
Treatment of Paget's disease of bone and
hypercalcemia with salmon calcitonin
Proc. 4th. intern. symposium Endocrinology (1973), 397
- 196c. SINGER, F.R.:
Treatment of Paget's disease of Bone
Postgrad.Med. 57 (1975), 117

- 196d. SINGER, F.R. et al.:
Acute Effects of Calcitonin on Osteoblasts in Man
Clin. Endocrinology 5 (1976), 333
- 196e. SINGER, F.R.:
The etiology of Paget's disease of bone
Clin. Orthop. and Related Research, Philadelphia 127 (1977), 37
- 196f. SINGER, F.R. et al.:
Long-term culture of cells from Patients with
Paget's disease of bone
Program of the 59th. Ann. Meeting of the Endocrine Society (1977)
197. SISSONS, H.A.:
Paget's disease of bone
In: Ackermann, L.V. et al. (ed.) Bones and Joints
Williams and Wilkins Com., Baltimore (1976)
198. SMITH, N.H.:
Monostotic Paget's disease of the mandible presenting
with progressive resorption of the teeth
Oral Surg. 46 (1978), 246-253
- 199a. SMITH, R. et al.:
Diphosphonates and Paget's disease of bone
Lancet I (1971), 945
- 199b. SMITH, R.:
Paget's disease of bone, osteogenesis imperfecta and
fibrous dysplasia
Brit. Med. J. 1 (1977), 365-367
200. SMITH, S.N.; FARMAN, A.G.:
Osteomyelitis with proliferative periostitis
Report of a case affecting the mandible
Oral Surg. 43 (1977)
201. SORNBERGER, C.E.; SMEDAL, M.J.:
The mechanism and incidence of cardiovascular changes in Paget's
disease (osteitis deformans)
A critical review of the literature with case studies
Circulation 6 (1952), 711
202. STAENGLER, H.:
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie
W. de Gruyter, Berlin (1955)
- 203a. STAFNE, E.C.; AUSTIN, L.T.:
A Study of Dental Roentgenograms in Cases of Paget's Disease
(Osteitis deformans), Osteitis Fibrosa Cystica and Osteoma
J. Am. Dent. 25 (1938), 1202
- 203b. STAFNE, E.C.:
Oral Roentgenographic Diagnosis
W.B. Saunders Com., Philadelphia (1958), 82, 90, 120

- 2o3c. STAFNE, E.C.:
Oral Roentgenographic Diagnosis ed.2
W.B.Saunders Com., Philadelphia (1963), 3o8-31o
- 2o3d. STAFNE, E.C.
Oral Roentgenographic Diagnosis ed.3
- 2o4. STEMMERMANN, W.:
Die Ostitis deformans Paget unter Berücksichtigung ihrer Vererbung
Ergeb.n.inn.Med. Kinderheilk. 3 (1952), 185
- 2o5. STERN, P.H.; BELL, N.H.:
Endocrinology 111 (197o), 87
- 2o6. STONES, E.H.:
Oral and Dental diseases
E.u.S. Livingstones Ltd., Edinburgh (1948)
- 2o7. STORSTEEN, K.A.; JONNS, J.M.:
Arteriography and vascular studies in Paget's disease of bone
J.Amer.med.Ass. 154 (1954), 427
- 2o8. TAKAHASHI, S. et al.:
A case of giant cell tumor of the maxilla associated with Paget's disease
JPN J.Oral Surg. 22 (1976). 91-95
- 2o9. TANZER, F.S.; KENNEDY, J.W.; TALWAGE, R.V.:
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, (197o), 133,5oo
- 21oa. THOMA, K.H.:
Oral Pathology
Henry Kimpton, London (1941)
- 21ob. THOMA, K.H.; GOLDMAN, H.M.:
Oral Pathology ed.5
The C.V. Mosby Company, St. Louis (196o), 645
- 21oc. THOMA, K.H.:
Oral Surgery
The C.V. Mosby Company, St. Louis (1969)
211. THOMA; HOWE; WENIG:
Paget's disease of the mandible
Amer.J.Orthod., St. Louis (1945)
212. TILLMAN, H.H.
Paget's disease of bone with characteristic changes in the mandible and selective sparing of the maxilla
Oral Surg. 14 (1961), 69
213. TRIPLETT:
An experimental model for Osteomyelitis in the mandible
J.Dent.Res. 56 (1977), 152o

214. UTZ, W.:
Zur Klinik der Osteomyelitis sicca (Pseudo-Paget)
Dtsch.Zahnärztl.Z. 32 (1977), 573-574
215. VAES, G.:
On the mechanism of bone resorption
J.Cell.Biol. 39 (1968), 676-697
216. WALDRON, C.A.:
Sclerotic Cemental Masses of the Jaws
Oral Surg. 39 (1975), 590-604
217. WALTON, R.J.:
Biochemical measurements in Paget's disease of bone
Eur.J.Clin.Invest. 7 (1977), 37-39
218. WANKE, R.:
Dtsch.Zschr.Chir. 237 (1932), 198
219. WASSMUND, M.:
Lehrbuch der praktischen Chirurgie des Mundes
und der Kiefer Bd.I
Hermann Meusser-Verlag, Leipzig (1935)
220. WEIBBLATT, S.N.:
Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa localisata der Kiefer
Z.Stomat. 3 (1933)
221. WELSH, R.A.; MEYER, A.T.:
Nuclear fragmentations and associated fibrils in giant cell
tumor of bone
Lab.Invest. 22 (1970), 63-72
222. WICKENHAUSER, J.; MITSCHKE, H.; SCHMIEDL, R.:
Die Skelettszintigraphie im HNO-Bereich
Laryngol.Rhinol.Otol. 56 (1977), 475-485
223. WILLERT, H.G.:
Multifocal symmetrical chronic osteomyelitis
Arch.Orthop. Unfallchirurgie, 89 (1977), 109-113
224. WOESSNER, J.F.:
Catabolism of collagen and non-collagen protein in
the rat uterus during postpartum involution
Biochem.J. 83 304-314
225. WOODHOUSE, H.Q.:
Long-term studies of the blood chemistry in Paget's disease
of bone
Cancer 12 (1959), 1226
- 226a. WOODHOUSE, N.J.Y.:
Some effects of acute and chronic calcitonin administration
in man.
In: Calcitonin 1969, C.504; London: Weinmann 1970

- 226b. WOODHOUSE, N.J.Y. et al.:
Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease
Lancet I (1971), 1139-1143
- 226c. WOODHOUSE, N.J.Y. et al.:
Radiological regression in Paget's disease treated by
human calcitonin
Lancet II (1972), 992
- 226d. WOODHOUSE, N.J.Y. et al.:
Intyre: Paget's disease in a 5-year-old acute response to
human calcitonin
Brit.Med.J. 4 (1972), 267
- 226e. WOODHOUSE, N.J.Y.:
Br.J.Hosp.Med. 11 (1974), 677
227. WUSTROW, F.:
Die Tumoren des Gesichtsschädels
- Sarkome krankhaft veränderter Knochen
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1965)
228. WUSTROW, F.:
Die Tumoren des Gesichtsschädels
- Die Ostitis deformans (Paget)
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1965)
- 229a. ZIEGLER, R.:
Die Behandlung der Osteodystrophia deformans Paget mit
Calcitonin
Internist 16 (1975), 374-379
- 229b. ZIEGLER, R.:
Aktuelle Therapie
Die medikamentöse Behandlung des Morbus Paget
Dtsch.med.Wschr. 101 (1976), 248-251
230. ZOLLINGER:
Pathologische Anatomie
Spezielle Anatomie
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1976)

7. Lebenslauf

Am 28. September 1956 kam ich als zweites von drei Kindern des Chemikers Dr. Heinrich Mohr und seiner Ehefrau Helga, geborene Ganßauge, in Kassel zur Welt.

Nach vier Jahren Volksschule (April 1962 - Dezember 1965) besuchte ich zunächst das Staatliche Karolinengymnasium in Frankenthal. Nach der Untersekunda wechselte ich, um den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig wählen zu können, auf das benachbarte Staatliche Albert Einstein Gymnasium, wo ich im Mai 1975 das Abitur ablegte. Im Oktober 1975 konnte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Zahnheilkunde beginnen. Nach bestandenem Vorphysikum 1976 und Physikum 1978 begann ich im Juli 1980 mit den Prüfungen für das zahnmedizinische Staatsexamen. Dieses hoffe ich erfolgreich im November 1980 abzuschließen.

Im Juli 1979 heiratete ich den Zahnarzt Dr. Erich Ledwein.

